



ΕΦΗΜΕΡΙΣ ΤΗΣ ΚΥΒΕΡΝΗΣΕΩΣ

ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑΣ

ΤΕΥΧΟΣ ΔΕΥΤΕΡΟ **Αρ. Φύλλου 1176**

2 Αυγούστου 2004

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΑΠΟΦΑΣΕΙΣ

Ο ΥΠΟΥΡΓΟΙ
ΟΙΚΟΝΟΜΙΑΣ ΚΑΙ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΩΝ -
ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΑΛΛΗΛΕΓΓΥΗΣ

Έχοντας υπόψη:

1. Τις διατάξεις:

Α) του άρθρου 1 παράγραφοι 1, 2 και 3 και του άρθρου 3 του Ν. 1338/1983 «Εφαρμογή του Κοινοτικού δικαίου» (Α΄ 34) όπως τροποποιήθηκε από το άρθρο 6 του Ν. 1440/1984 «Συμμετοχή της Ελλάδας στο κεφάλαιο, στα αποθεματικά και στις προβλέψεις της Ευρωπαϊκής Τράπεζας Επενδύσεων, στο κεφάλαιο της Ευρωπαϊκής Κοινότητας Άνθρακος και Χάλυβος και του Οργανισμού Εφοδιασμού ΕΥΡΑΤΟΜ» (Α΄ 70) και του άρθρου 65 του Ν. 1982/1990 (Α΄ 101).

Β) Των άρθρων 14 παρ. 4 και 2 παρ. 1 και 2 του Ν. 1316/1983 (Α΄ 3), όπως το τελευταίο αντικαταστάθηκε με τις διατάξεις του άρθρου 1 του Ν. 1965/1991 (Α΄ 146) Τροποποίηση και συμπλήρωση των κειμένων διατάξεων του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων (Ε.Ο.Φ.) και άλλες διατάξεις.

Γ) Του άρθρου 29Α του Ν. 1558/1986 «Κυβέρνηση και Κυβερνητικά όργανα» (Α΄ 134), όπως αυτό προστέθηκε με το άρθρο 27 του Ν. 2081/1992 (Α΄ 154) και τροποποιήθηκε με το άρθρο 1 παρ. 2α του Ν. 2469/1997 (Α΄ 38).

2. Την υπ' αριθμ. 0-242/6η/18.3.2004 πρόταση του Δ.Σ. του Ε.Ο.Φ.

3. Την υπ' αριθμ. 27304/17.3.2004 κοινή απόφαση του Πρωθυπουργού και του Υπουργού Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης «Ανάθεση αρμοδιοτήτων στους Υφυπουργούς Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης» (ΦΕΚ. Β΄ 517/13.3.2004).

4. Τις Οδηγίες 2001/83/ΕΚ και 2003/63/ΕΚ « περί κοινοτικού κώδικος για τα φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση».

5. Την υπ' αριθμ. Α6α/9392/1991/1992 (ΦΕΚ 233 Β΄) κοινή υπουργική απόφαση «περί εναρμονίσεως της Ελληνικής Νομοθεσίας προς την αντίστοιχη κοινοτική στον τομέα της παραγωγής, της εισαγωγής και της κυκλοφορίας φαρμακευτικών προϊόντων και επέκτασης του πεδίου εφαρμογής της στα ανοσολογικά φαρμακευτικά προϊόντα που συνίστανται σε εμβόλια, τοξίνες, ορούς και αλλεργιογόνα ».

6. Το γεγονός ότι από τις διατάξεις της παρούσας απόφασης δεν προκαλείται δαπάνη σε βάρος του Κρατικού Προϋπολογισμού, αποφασίζουμε:

Άρθρο 1

Οι διατάξεις της απόφασης αυτής αποσκοπούν στην τροποποίηση της κοινής υπουργικής απόφασης 9392/91/1992(Β233) όπως συμπληρώθηκε με την κοινή υπουργική απόφαση Υ6α/3221/1995(Β782) σε συμμόρφωση προς τις διατάξεις της της Οδηγίας 2003/63/ΕΚ της Επιτροπής για την τροποποίηση της οδηγίας 2001/83/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου περί κοινοτικού κώδικος για τα φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση. (Ε.Ε.L 159/27.6.2003 σελ.46)

Άρθρο 2

Στο άρθρο 3 παράγραφος 9α της κοινής υπουργικής απόφασης Α6α/9392/91/1992 « Εναρμόνιση της Ελληνικής Νομοθεσίας προς την αντίστοιχη κοινοτική στον τομέα της παραγωγής, της εισαγωγής και της κυκλοφορίας φαρμακευτικών προϊόντων και επέκταση του πεδίου εφαρμογής της στα ανοσολογικά φαρμ/κά προϊόντα που συνίστανται σε εμβόλια,τοξίνες,ορούς και αλλεργιογόνα» (ΦΕΚ Β΄ 233), όπως συμπληρώθηκε από το άρθρο 2 παρ. 8 της κοινής υπουργικής απόφασης Υ6α/3221/1995 «συμμόρφωση προς τις οδηγίες 93/39/ΕΟΚκαι 93/41/ΕΟΚ σχετικά με την κυκλοφορία φαρμακευτικών προϊόντων για ανθρώπινη χρήση»(ΦΕΚ Β΄ 782), η φράση «όταν συντρέχουν οι αναφερόμενοι λόγοι στο μέρος 4ζ του παραρτήματος της παρούσας» αντικαθίσταται με τη φράση «όταν συντρέχουν οι αναφερόμενοι λόγοι στο μέρος ΙΙ σημείο 6 του παραρτήματος της παρούσας».

Άρθρο 3

Τα Παραρτήματα Ι έως VI του άρθρου 18 της κοινής υπουργικής απόφασης Α6α/9392/91/1992 (ΦΕΚ Β΄ 233) καταργούνται και αντικαθίστανται από το παράρτημα Ι, το οποίον έχει ως εξής:

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

«Αναλυτικές, τοξολογικές και κλινικές προδιαγραφές και πρωτόκολλα στον τομέα των δοκιμών των φαρμακευτικών προϊόντων »

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ

(1) Τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα που συνοδεύουν την αίτηση άδειας κυκλοφορίας σύμφωνα με το άρθρο 3 της κοινής υπουργικής απόφασης 9392/91/1992 υποβάλλονται σύμφωνα με τις απαιτήσεις που ορίζονται στο παρόν παράρτημα και τις οδηγίες της Επιτροπής που περιλαμβάνονται στους Κανόνες που διέπουν τα φαρμακευτικά προϊόντα στην Ευρωπαϊκή Ένωση τόμος 2Β, «Οδηγίες στους αιτούντες, Φαρμακευτικά προϊόντα για ανθρώπινη χρήση, Παρουσίαση και περιεχόμενο του φακέλου, Κοινό Τεχνικό Έγγραφο (ΚΤΕ).

(2) Τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα παρουσιάζονται σε πέντε Ενότητες: η Ενότητα 1 περιέχει ειδικά διοικητικά δεδομένα για την Ευρωπαϊκή Ένωση, η Ενότητα 2 περιέχει ποιοτικές, μη κλινικές και κλινικές συνόψεις, η Ενότητα 3 περιέχει χημικές, φαρμακευτικές και βιολογικές πληροφορίες, η Ενότητα 4 περιέχει μη κλινικές εκθέσεις και η Ενότητα 5 περιέχει εκθέσεις κλινικών μελετών. Η παρουσίαση αυτή αποτελεί εφαρμογή ενός κοινού μορφοτύπου για όλες τις περιφέρειες ICH (Ευρωπαϊκή Ένωση, Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής, Ιαπωνία). Αυτές οι πέντε Ενότητες τηρούν αυστηρά τον μορφότυπο, το περιεχόμενο και το σύστημα αρίθμησης που παρουσιάζεται λεπτομερώς στον προαναφερόμενο τόμο 2Β των Οδηγιών προς τους αιτούντες.

(3) Η παρουσίαση ΚΤΕ της Ευρωπαϊκής Κοινότητας ισχύει για όλους τους τύπους αίτησης άδειας κυκλοφορίας, ανεξάρτητα από τη διαδικασία έγκρισης (δηλαδή κεντρική, αμοιβαία ή εθνική αναγνώριση) και από το εάν βασίζονται σε πλήρη ή απλουστευμένη αίτηση. Ισχύει επίσης για όλους τους τύπους προϊόντων, περιλαμβανομένων εκείνων που περιέχουν νέες χημικές ουσίες (NCE), των ραδιοφαρμακευτικών προϊόντων, των παραγώγων πλάσματος, των εμβολίων, των φυτικών φαρμακευτικών προϊόντων, κλπ.

(4) Κατά την κατάρτιση του φακέλου για την αίτηση άδειας κυκλοφορίας, οι ενδιαφερόμενοι λαμβάνουν επίσης υπόψη τις επιστημονικές κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με την ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των φαρμακευτικών προϊόντων για ανθρώπινη χρήση που εκδόθηκαν από την Επιτροπή Φαρμακευτικών Ιδιοσκευασμάτων (CPMP) και δημοσιεύθηκαν από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Αξιολόγησης των Φαρμακευτικών Προϊόντων (ΕΜΕΑ) και τις λοιπές κοινοτικές κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με τα φαρμακευτικά προϊόντα που δημοσιεύθηκαν από την Επιτροπή στους διάφορους τόμους των Κανόνων που διέπουν τα φαρμακευτικά προϊόντα στην Ευρωπαϊκή Ένωση.

(5) Στο τμήμα του φακέλου σχετικά με την ποιότητα (χημική, φαρμακευτική και βιολογική), εφαρμόζονται όλες οι μονογραφίες, περιλαμβανομένων των γενικών μονογραφιών και των γενικών κεφαλαίων της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας.

(6) Η διαδικασία παραγωγής υπόκειται στις διατάξεις των κοινών υπουργικών αποφάσεων Υ6/11228/92/1993 (ΦΕΚ 322 Β΄) και Α7α/οικ.3747/1999 (ΦΕΚ 1522 Β΄) σχετικά με τον καθορισμό των αρχών και κατευθυντήριων γραμμών που αφορούν τους κανόνες καλής παρασκευής (ΚΚΠ) φαρμάκων που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση και στις αρχές και τις κατευθυντήριες γραμμές για τους ΚΚΠ, που δημοσίευσε η Επιτροπή στους Κανόνες που διέπουν τα φαρμακευτικά προϊόντα στην Ευρωπαϊκή Ένωση, Τόμος 4.

(7) Όλες οι πληροφορίες που αφορούν την αξιολόγηση του σχετικού φαρμακευτικού προϊόντος περιλαμβάνονται στην αίτηση, είτε έχουν θετικές είτε αρνητικές συνέπειες για το προϊόν.

Παρέχονται ιδίως όλες οι σχετικές πληροφορίες για οποιαδήποτε ημιτελή ή διακοπείσα τοξικοφαρμακολογική ή κλινική δοκιμή ή δοκιμασία σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν ή/και ολοκληρωθείσες μελέτες που αφορούν θεραπευτικές ενδείξεις οι οποίες δεν καλύπτονται από την αίτηση.

(8) Όλες οι κλινικές μελέτες που διεξάγονται στην Ευρωπαϊκή Ένωση, πρέπει να είναι σύμφωνες με τις απαιτήσεις της κοινής υπουργικής απόφασης ΔΥΓ3/89292/2003 (ΦΕΚ Β΄ 1973) περί ορθής κλινικής πρακτικής κατά τις κλινικές μελέτες φαρμάκων που προορίζονται για τον άνθρωπο. Για να ληφθούν υπόψη και που αφορούν φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία προορίζονται για χρήση εντός της Ευρωπαϊκής Κοινότητας, πρέπει οι μελέτες αυτές να έχουν σχεδιασθεί, διεξαχθεί και δηλωθεί - αναφορικά με την ορθή κλινική πρακτική και τις ηθικές αρχές-, με βάση αρχές ισοδύναμες με τις προβλεπόμενες από τις διατάξεις της κοινής υπουργικής απόφασης ΔΥΓ3/89292/2003 (ΦΕΚ 1973 Β΄). Ενδεικτικά, διεξάγονται σύμφωνα με τις ηθικές αρχές που αντικατοπτρίζονται στη δήλωση του Helsinki.

(9) Οι μη κλινικές (τοξικοφαρμακολογικές) μελέτες διεξάγονται σύμφωνα με τις διατάξεις περί ορθής εργαστηριακής πρακτικής της κοινής υπουργικής απόφασης Α7α/10.821/97/98 (ΦΕΚ 398 Β΄) σχετικά με την εφαρμογή των αρχών ορθής εργαστηριακής πρακτικής και τον έλεγχο της εφαρμογής τους κατά τις δοκιμές των χημικών ουσιών και την επιθεώρηση και τον έλεγχο της Ορθής Εργαστηριακής Πρακτικής (ΟΕΠ).

(10) Το Υπουργείο Αγροτικής Ανάπτυξης και Τροφίμων διασφαλίζει τη διεξαγωγή όλων των δοκιμών σε ζώα σύμφωνα με το Π.Δ. 160/1991 (ΦΕΚ Α΄ 64) για την προστασία των ζώων που χρησιμοποιούνται για πειραματικούς και άλλους επιστημονικούς σκοπούς.

(11) Προκειμένου να παρακολουθείται η αξιολόγηση ωφέλειας/κινδύνου, τυχόν νέες πληροφορίες που δεν περιλαμβάνονται στην αρχική αίτηση καθώς και όλες οι πληροφορίες φαρμοκοεπαγρύπνησης υποβάλλονται στον ΕΟΦ. Μετά τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας, οποιαδήποτε μεταβολή των δεδομένων που περιέχονται στον φάκελο υποβάλλεται στον ΕΟΦ σύμφωνα με τις απαιτήσεις των κανονισμών 1084/2003 και 1085/2003 της Επιτροπής, ή, κατά περίπτωση, σύμφωνα με τις εθνικές διατάξεις, καθώς και με τις απαιτήσεις του τόμου 9 της έκδοσης της Επιτροπής Κανόνες που διέπουν τα φαρμακευτικά προϊόντα στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα.

Το παρόν παράρτημα διαιρείται σε τέσσερα διαφορετικά μέρη:

- Το μέρος Ι περιγράφει τη μορφή της αίτησης, την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, την επισήμανση, τις απαιτήσεις σχετικά με το φύλλο οδηγιών και την παρουσίαση για τις τυποποιημένες αιτήσεις (Ενότητες 1 έως 5).

- Το μέρος II προβλέπει παρέκκλιση για "Ειδικές αιτήσεις", δηλαδή αφορά την καθιερωμένη ιατρική χρήση, τα ουσιωδώς όμοια προϊόντα, σταθερούς συνδυασμούς, παρεμφερή / βιολογικά προϊόντα, εξαιρετικές περιστάσεις και μικτές αιτήσεις (κατά ένα μέρος βιβλιογραφικές και κατά ένα μέρος ίδιες μελέτες).

- Το μέρος III προβλέπει τις "Εξειδικευμένες απαιτήσεις αίτησης" για βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα (Κύριος Φάκελος Πλάσματος, κύριο αρχείο αντιγόνου εμβολίου), ραδιοφαρμακευτικά, ομοιοπαθητικά φαρμακευτικά προϊόντα, φυτικά φαρμακευτικά προϊόντα και ορφανά φαρμακευτικά προϊόντα.

- Το μέρος IV αναφέρεται στα "προηγμένα θεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα" και αφορά τις ειδικές απαιτήσεις για φαρμακευτικά προϊόντα για γονιδιακές θεραπείες (με χρήση ανθρώπινου αυτολόγου ή αλλογονιδιακού συστήματος, ή ξενογονιδιακού συστήματος), φαρμακευτικά προϊόντα για κυτταρική θεραπεία τόσο ανθρώπινης όσο και ζωικής προέλευσης και φαρμακευτικά προϊόντα για ξενογονιδιακές μεταμοσχεύσεις.

ΜΕΡΟΣ Ι: ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΤΥΠΟΠΟΙΗΜΕΝΟ ΦΑΚΕΛΟ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

1. ΕΝΟΤΗΤΑ 1: ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

1.1 Πίνακας περιεχομένων

Υποβάλλεται κατάσταση περιεχομένων των Ενοτήτων 1 έως 5 του φακέλου για αίτηση άδειας κυκλοφορίας.

1.2 Έντυπο αίτησης

Το φαρμακευτικό προϊόν, που αποτελεί αντικείμενο της αίτησης, ταυτοποιείται με την ονομασία του και την ονομασία της δραστικής ουσίας (των δραστικών ουσιών), καθώς και με την φαρμακοτεχνική μορφή του, την οδό χορήγησης, τη δραστικότητα και την τελική παρουσίαση, συμπεριλαμβανόμενης της συσκευασίας.

Δηλώνεται το όνομα και η διεύθυνση του αιτούντος, καθώς και το όνομα και η διεύθυνση των παρασκευαστών και των χώρων που χρησιμοποιήθηκαν στα διάφορα στάδια παραγωγής (περιλαμβάνεται ο παραγωγός του τελικού προϊόντος και ο (οι) παραγωγός(οί) της δραστικής ουσίας (των δραστικών ουσιών)), και, εάν συντρέχει λόγος κατά περίπτωση, το όνομα και η διεύθυνση του εισαγωγέα.

Ο αιτών διευκρινίζει τον τύπο της αίτησης και αναφέρει εάν προσκομίζονται δείγματα και ποια.

Στα διοικητικά έγγραφα επισυνάπτονται αντίγραφα της άδειας παραγωγής όπως ορίζεται στο άρθρο 10 της υπ' αριθμ.Α6α/ 9392/91/1992 κοινής υπουργικής απόφασης, καθώς και κατάλογος των χωρών στις οποίες έχει χορηγηθεί άδεια, αντίγραφα όλων των περιλήψεων χαρακτηριστικών του προϊόντος σύμφωνα με το άρθρο 3, όπως εγκρίθηκαν από τα κράτη μέλη και κατάλογος των χωρών στις οποίες έχει υποβληθεί αίτηση.

Όπως επισημαίνεται στο έντυπο αίτησης, οι αιτούντες υποβάλλουν, μεταξύ άλλων, πληροφορίες για το φαρμακευτικό προϊόν που αποτελεί αντικείμενο της αίτησης, τη νομική βάση για την αίτηση, τον προτεινόμενο κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας και παραγωγό(ούς), πληροφορίες για το καθεστώς του ορφανού φαρμακευτικού προϊόντος, επιστημονικές συμβουλές και παιδιατρικό πρόγραμμα ανάπτυξης.

1.3 Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, επισήμανση και φύλλο οδηγιών

1.3.1 Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος.

Ο αιτών υποβάλλει περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος,σύμφωνα με το άρθρο 3.

1.3.2 Επισήμανση και φύλλο οδηγιών.

Υποβάλλεται προτεινόμενο κείμενο για την επισήμανση της εσωτερικής και της εξωτερικής συσκευασίας καθώς και για το φύλλο οδηγιών. Αυτά πρέπει να είναι σύμφωνα με όλα τα υποχρεωτικά στοιχεία που παρατίθενται στο κεφάλαιο 2 σχετικά με την επισήμανση των φαρμακευτικών προϊόντων για ανθρώπινη χρήση (άρθρο 9) και για το φύλλο οδηγιών (Άρθρο 8) της υπ' αριθμ. Α6α/ 9392/91/1992 κοινής υπουργικής απόφασης, όπως τροποποιήθηκε και ισχύει.

1.3.3 Μακέτες και δείγματα.

Ο αιτών υποβάλλει δείγματα ή/και μακέτες της εσωτερικής και της εξωτερικής συσκευασίας, της επισήμανσης και των φύλλων οδηγιών για το σχετικό φαρμακευτικό προϊόν.

1.3.4 Περιλήψεις των χαρακτηριστικών του προϊόντος που έχουν ήδη εγκριθεί στα κράτη μέλη.

Στα διοικητικά στοιχεία του εντύπου αίτησης επισυνάπτονται αντίγραφα όλων των περιλήψεων των χαρακτηριστικών του προϊόντος σύμφωνα με τα άρθρα 3 παράγραφος 2 σημείο θ) και 3 παράγραφος 4 της υπ' αριθμ. Α6α/ 9392/91/1992 κοινής υπουργικής απόφασης, όπως έχουν τυχόν εγκριθεί από τα κράτη μέλη και κατάλογος των χωρών στις οποίες έχει υποβληθεί αίτηση.

1.4 Πληροφορίες σχετικά με τους εμπειρογνώμονες

Σύμφωνα με τα άρθρα 3 και 7, της υπ' αριθμ. Α6α/9392/ 91/1992 κοινής υπουργικής απόφασης, οι εμπειρογνώμονες υποβάλλουν αναλυτικές εκθέσεις των παρατηρήσεών τους σχετικά με τα έγγραφα και πληροφοριακά στοιχεία που απαρτίζουν το φάκελο άδειας κυκλοφορίας και ιδιαιτέρως για τις Ενότητες 3, 4 και 5 (χημική, φαρμακευτική και βιολογική τεκμηρίωση, μη κλινική τεκμηρίωση και κλινική τεκμηρίωση, αντιστοίχως). Οι εμπειρογνώμονες αναφέρουν τα κρίσιμα σημεία για την ποιότητα του φαρμακευτικού προϊόντος και τις έρευνες που πραγματοποιήθηκαν σε ζώα και ανθρώπους και αναδεικνύουν όλα τα συναφή δεδομένα προς αξιολόγηση.

Προκειμένου να τηρηθούν οι απαιτήσεις αυτές, υποβάλλεται μια γενική περίληψη ποιότητας, μια μη κλινική ανασκόπηση (δεδομένα από μελέτες σε ζώα) και μια κλινική ανασκόπηση στην Ενότητα 2 του φακέλου αίτησης άδειας κυκλοφορίας. Στην Ενότητα 1 περιλαμβάνεται δήλωση υπογεγραμμένη από τους εμπειρογνώμονες που συνοδεύεται από σύντομες πληροφορίες για τα επιστημονικά τους προσόντα, την κατάρτιση και την επαγγελματική εμπειρία τους. Οι εμπειρογνώμονες πρέπει να έχουν κατάλληλα τεχνικά ή επαγγελματικά προσόντα. Δηλώνεται επίσης η επαγγελματική σχέση του εμπειρογνώμονα με τον αιτούντα.

1.5 Ειδικές απαιτήσεις για διαφορετικούς τύπους αιτήσεων

Ειδικές απαιτήσεις για διαφορετικούς τύπους αιτήσεων καθορίζονται στο Μέρος II του παρόντος παραρτήματος.

1.6 Αξιολόγηση περιβαλλοντικών κινδύνων

Εάν συντρέχει λόγος κατά περίπτωση, οι αιτήσεις για άδεια κυκλοφορίας περιλαμβάνουν μία συνολική θεώρηση της αξιολόγησης των κινδύνων, όπου εκτιμώνται οι ενδεχόμενοι κίνδυνοι για το περιβάλλον λόγω της χρήσης ή/και της διάθεσης του φαρμακευτικού προϊόντος και διατυπώνονται προτάσεις για κατάλληλη επισήμανση. Επισημαίνονται οι περιβαλλοντικοί κίνδυνοι που συνδέονται

με την απελευθέρωση φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ή αποτελούνται από Γενετικά Τροποποιημένους Οργανισμούς (GMO) κατά την έννοια του άρθρου 2 της οδηγίας 2001/18/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου για τη σκόπιμη απελευθέρωση γενετικά τροποποιημένων οργανισμών στο περιβάλλον και την κατάργηση της οδηγίας 90/220/ΕΟΚ, η οποία μεταφέρθηκε στο ελληνικό δίκαιο με την κοινή υπουργική απόφαση 88740/1883/1995 (ΦΕΚ Β΄ 1008/1995).

Οι πληροφορίες αναφορικά με τους κινδύνους για το περιβάλλον αποτελούν παράρτημα της Ενότητας 1.

Τα πληροφοριακά στοιχεία παρουσιάζονται σύμφωνα με τις διατάξεις της οδηγίας 2001/18/ΕΚ, λαμβανομένων υπόψη τυχόν κατευθυντήριων γραμμών που εκδίδει η Επιτροπή κατ'εφαρμογήν της προαναφερθείσας οδηγίας και περιλαμβάνουν τα εξής:

- Εισαγωγή.
- Αντίγραφο τυχόν έγγραφης συναίνεσης για τη σκόπιμη απελευθέρωση των GMOστο περιβάλλον για σκοπούς έρευνας και ανάπτυξης σύμφωνα με το Μέρος Β της οδηγίας 2001/18/ΕΚ.
- Τις πληροφορίες που απαιτούνται από τα παραρτήματα II έως IV της οδηγίας 2001/18/ΕΚ, συμπεριλαμβανομένων των μεθόδων ανίχνευσης και ταυτοποίησης όπως και μοναδικό κώδικα του GMO, καθώς και τυχόν πρόσθετες πληροφορίες για τον GMO ή το προϊόν που έχουν σημασία για την αξιολόγηση του περιβαλλοντικού κινδύνου.
- Εκθεση αξιολόγησης περιβαλλοντικών κινδύνων (ΑΠΚ) συνταχθείσα βάσει των πληροφοριών που ορίζονται στα Παραρτήματα III και IV της οδηγίας 2001/18/ΕΚ και σύμφωνα με το Παράρτημα II της οδηγίας 2001/18/ΕΚ.
- Λαμβάνοντας υπόψη τις παραπάνω πληροφορίες και την ΑΠΚ, πρόταση κατάλληλης στρατηγικής διαχείρισης κινδύνων που περιλαμβάνει, όσον αφορά τον εν λόγω GMO και το εν λόγω προϊόν, σχέδιο παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία στην αγορά και καθορισμό των τυχόν ειδικών πληροφοριακών στοιχείων που πρέπει να εμφανίζονται στην Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, την επισήμανση και το φύλλο οδηγιών.
- Κατάλληλα μέτρα για την πληροφόρηση του κοινού.

Τα ανωτέρω υπογράφονται από τον συντάκτη, φέρουν ημερομηνία, πληροφορίες για την εκπαίδευση, την κατάρτιση και την επαγγελματική εμπειρία του συντάκτη και δήλωση της σχέσης του με τον αιτούντα.

2. ΕΝΟΤΗΤΑ 2: ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ

Στην Ενότητα αυτή συνοψίζονται τα χημικά, φαρμακευτικά και βιολογικά δεδομένα, τα μη κλινικά δεδομένα και τα κλινικά δεδομένα που υποβάλλονται στις Ενότητες 3, 4 και 5 του φακέλου για άδεια κυκλοφορίας, και παρουσιάζονται οι εκθέσεις/ανασκοπήσεις που περιγράφονται στο άρθρο 7 της Υπουργικής απόφασης 9392/91/1992.

Παρουσιάζονται και αναλύονται τα κρίσιμα σημεία και παρέχονται περιλήψεις δεδομένων που περιλαμβάνουν στοιχεία με τη μορφή πίνακα. Οι εκθέσεις αυτές περιλαμβάνουν παραπομπές σε πίνακες ή στις πληροφορίες που περιέχονται στην κύρια τεκμηρίωση που παρουσιάζεται στην Ενότητα 3 (χημική, φαρμακευτική και βιολογική τεκμηρίωση), στην Ενότητα 4 (μη κλινική τεκμηρίωση) και στην Ενότητα 5 (κλινική τεκμηρίωση).

Τα πληροφοριακά στοιχεία της Ενότητας 2 παρουσιάζονται με τη μορφή, το περιεχόμενο και το σύστημα αρίθμησης που ορίζονται για την υποβολή αίτησης στον τόμο 2 των Οδηγιών προς τους αιτούντες. Οι επισκοπήσεις και περιλήψεις συμμορφώνονται με τις βασικές αρχές και απαιτήσεις που ορίζονται παρακάτω:

2.1 Γενικός πίνακας περιεχομένων

Η Ενότητα 2 περιλαμβάνει πίνακα περιεχομένων της επιστημονικής τεκμηρίωσης που υποβάλλεται στις Ενότητες 2 έως 5.

2.2 Εισαγωγή

Παρέχονται πληροφορίες για τη φαρμακολογική κατηγορία, τον τρόπο δράσης και την προτεινόμενη κλινική χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος για το οποίο ζητείται άδεια κυκλοφορίας.

2.3 Συνολική περίληψη ποιότητας

Στη συνολική περίληψη ποιότητας περιλαμβάνεται συνολική ανασκόπηση των πληροφοριών των σχετικών με τα χημικά, τα φαρμακευτικά και τα βιολογικά δεδομένα.

Δίνεται έμφαση σε βασικές κρίσιμες παραμέτρους και ζητήματα που αφορούν θέματα ποιότητας, και αιτιολογούνται οι περιπτώσεις όπου δεν ακολουθούνται οι σχετικές κατευθυντήριες γραμμές. Το έγγραφο αυτό ακολουθεί το πεδίο εφαρμογής και το περίγραμμα των αντίστοιχων λεπτομερών δεδομένων που παρουσιάζονται στην Ενότητα 3.

2.4 Μη κλινική ανασκόπηση

Απαιτείται ολοκληρωμένη και κριτική εκτίμηση της μη κλινικής αξιολόγησης του φαρμακευτικού προϊόντος σε ζώα /in vitro. Περιλαμβάνεται η προβληματική και η αιτιολόγηση της στρατηγικής των δοκιμών και της παρέκκλισης από τις σχετικές κατευθυντήριες γραμμές.

Με εξαίρεση τα βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα, περιλαμβάνεται αξιολόγηση των προσμίξεων και των προϊόντων διάσπασης, καθώς και τα δυνητικά φαρμακολογικά και τοξικολογικά αποτελέσματά τους. Εξετάζονται οι συνέπειες τυχόν διαφορών στη χειρομορφία, στη χημική μορφή και στις προσμίξεις μεταξύ της ένωσης που χρησιμοποιήθηκε στις μη κλινικές μελέτες και του προϊόντος που θα κυκλοφορήσει στην αγορά.

Για τα βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα, αξιολογείται η συγκρισιμότητα του υλικού που χρησιμοποιείται σε μη κλινικές μελέτες, κλινικές μελέτες και το φαρμακευτικό προϊόν που θα κυκλοφορήσει στην αγορά.

Τυχόν νέα έκδοχα αποτελούν αντικείμενο ειδικής αξιολόγησης ασφαλείας.

Ορίζονται τα χαρακτηριστικά του φαρμακευτικού προϊόντος, όπως προκύπτουν νίζονται από τις μη κλινικές μελέτες και εξετάζονται οι συνέπειες των ευρημάτων για την ασφάλεια του φαρμακευτικού προϊόντος για την προβλεπόμενη κλινική χρήση σε ανθρώπους.

2.5 Κλινική ανασκόπηση

Η κλινική ανασκόπηση σκοπό έχει να παρουσιάσει την κριτική ανάλυση των κλινικών δεδομένων που περιλαμβάνονται στην κλινική περίληψη και στην Ενότητα 5. Παρουσιάζεται η προσέγγιση στην κλινική ανάπτυξη του φαρμακευτικού προϊόντος, όπου περιλαμβάνεται ο σχεδιασμός των κρίσιμων μελετών, οι αποφάσεις που σχετίζονται με τις μελέτες και τι απέδωσαν οι μελέτες.

Παρουσιάζεται σύντομη κλινική ανασκόπηση των κλινικών ευρημάτων, όπου περιλαμβάνονται οι σημαντικοί περιορισμοί καθώς και η αξιολόγηση των ωφελειών και κινδύνων με βάση τα συμπεράσματα των κλινικών μελετών. Απαιτείται η ερμηνεία του τρόπου με τον οποίο τα ευρήματα, όσον αφορά στην αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια, τεκμηριώνουν την προτεινόμενη δόση και τις επιδιωκόμε-

νες ενδείξεις . Απαιτείται επίσης αξιολόγηση του τρόπου με τον οποίο η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος και οι λοιπές προσεγγίσεις δύνανται να βελτιστοποιήσουν τα οφέλη και να διαχειριστούν τους κινδύνους.

Επεξηγείται η αποτελεσματικότητα ή τα ζητήματα ασφαλείας που ανέκυψαν κατά την ανάπτυξη καθώς και τα ζητήματα που δεν έχουν επιλυθεί.

2.6 Μη κλινική περίληψη

Γνωστοποιούνται τα αποτελέσματα των φαρμακολογικών, φαρμακοκινητικών και τοξικολογικών μελετών που διενεργήθηκαν σε ζώα / in vitro, με αντικειμενικές γραπτές περιλήψεις και υπό μορφή πίνακα, με την ακόλουθη σειρά:

- Εισαγωγή
- Περίληψη φαραμακολογικών δεδομένων σε κείμενο.
- Περίληψη φαραμακολογικών δεδομένων σε πίνακες.
- Περίληψη φαραμακοκινητικών δεδομένων σε κείμενο.
- Περίληψη φαραμακοκινητικών δεδομένων σε πίνακες.
- Περίληψη τοξικολογικών δεδομένων σε κείμενο.
- Περίληψη τοξικολογικών δεδομένων σε πίνακες.

2.7. Κλινική περίληψη

Υποβάλλεται λεπτομερής και στοιχειοθετημένη περίληψη των κλινικών πληροφοριών σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν που περιλαμβάνονται στην Ενότητα 5. Η περίληψη αυτή περιλαμβάνει τα αποτελέσματα όλων των βιοφαρμακευτικών μελετών, των κλινικών φαρμακολογικών μελετών και των κλινικών μελετών αποτελεσματικότητας και ασφαλείας. Επιπλέον περιλαμβάνεται σύνοψη των επιμέρους μελετών.

Οι περιληπτικές κλινικές πληροφορίες παρουσιάζονται με την ακόλουθη σειρά:

- Περίληψη των βιοφαρμακευτικών και συναφών αναλυτικών μεθόδων
- Περίληψη των κλινικών φαρμακολογικών μελετών
- Περίληψη της κλινικής αποτελεσματικότητας
- Περίληψη της κλινικής ασφαλείας
- Συνόψεις των επιμέρους μελετών

3. ΕΝΟΤΗΤΑ 3: ΧΗΜΙΚΕΣ, ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ ΧΗΜΙΚΕΣ Η/ΚΑΙ ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ.

3.1 Μορφότυπος και παρουσίαση

Το γενικό περίγραμμα της Ενότητας 3 είναι ως εξής:

Πίνακας περιεχομένων

Δεδομένα

- Δραστική ουσία

Γενικές πληροφορίες

- Ονοματολογία
- Δομή
- Γενικές ιδιότητες

Παραγωγή

- Παρασκευαστής(-ές)
- Περιγραφή της διαδικασίας παραγωγής και των ελέγχων της διαδικασίας
- Έλεγχος υλικών
- Έλεγχοι κρίσιμων σταδίων και ενδιάμεσων προϊόντων.
- Επικύρωση ή/και αξιολόγηση διαδικασίας
- Ανάπτυξη διαδικασίας παραγωγής

Χαρακτηρισμός

- Διευκρίνιση δομής και άλλων χαρακτηριστικών
- Προσμίξεις

Έλεγχος δραστικής ουσίας

- Προδιαγραφή
- Αναλυτικές διαδικασίες
- Επικύρωση αναλυτικών διαδικασιών
- Αναλύσεις παρτίδων
- Αιτιολόγηση της προδιαγραφής

Πρότυπα ή υλικά αναφοράς

Σύστημα κλεισίματος περιέκτη

Σταθερότητα

- Περίληψη σταθερότητας και συμπεράσματα
- Πρωτόκολλο σταθερότητας μετά την έγκριση και δεσμευτική δήλωση σταθερότητας
- Δεδομένα σταθερότητας
-Τελικό φαρμακευτικό προϊόν

Περιγραφή και σύνθεση του φαρμακευτικού προϊόντος

Φαρμακευτική ανάπτυξη

- Συστατικά του φαρμακευτικού προϊόντος
- Δραστική ουσία
- Έκδοχα
- Φαρμακευτικό προϊόν
- Ανάπτυξη φαρμακευτικής σύνθεσης
- Περίσσειες
- Φυσικοχημικές και βιολογικές ιδιότητες
- Ανάπτυξη διαδικασίας παραγωγής
- Σύστημα κλεισίματος περιέκτη
- Μικροβιολογικά χαρακτηριστικά
- Συμβατότητα

Παραγωγή

- Παρασκευαστής(-ές)
- Σύνθεση παρτίδας
- Περιγραφή της διαδικασίας παραγωγής και των ελέγχων της διαδικασίας
- Έλεγχοι κρίσιμων σταδίων και ενδιαμέσων
- Επικύρωση ή/και αξιολόγηση της διαδικασίας

Έλεγχος εκδόχων

- Προδιαγραφές
- Αναλυτικές διαδικασίες
- Επικύρωση αναλυτικών διαδικασιών
- Αιτιολόγηση προδιαγραφών
- Έκδοχα ανθρώπινης ή ζωικής προέλευσης
- Νέα έκδοχα

Έλεγχος του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος

- Προδιαγραφή(-ες)
- Αναλυτικές διαδικασίες
- Επικύρωση αναλυτικών διαδικασιών
- Αναλύσεις παρτίδων
- Χαρακτηρισμός προσμίξεων
- Αιτιολόγηση προδιαγραφής(-ών)

Πρότυπα ή υλικά αναφοράς

Σύστημα κλεισίματος περιέκτη

Σταθερότητα

- Περίληψη σταθερότητας και συμπέρασμα
- Πρωτόκολλο σταθερότητας και δεσμευτική δήλωση σταθερότητας μετά την έγκριση
- Δεδομένα σταθερότητας
- Παραρτήματα
- Εγκαταστάσεις και εξοπλισμός (μόνο βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα)
- Αξιολόγηση ασφαλείας έναντι τυχαίων παραγόντων
- Έκδοχα
- Συμπληρωματικές πληροφορίες της Ευρωπαϊκής Κοινότητας
- Πρόγραμμα επικύρωσης διεργασίας για το φαρμακευτικό προϊόν

- Ιατροτεχνολογικό προϊόν
- Πιστοποιητικό(-ά) καταλληλότητας
- Φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ή χρησιμοποιούν κατά τη διαδικασία παραγωγής υλικών ζωικής ή/και ανθρώπινης προέλευσης (διαδικασία TSE)
- Βιβλιογραφικές παραπομπές

3.2 Περιεχόμενο: βασικές αρχές και απαιτήσεις

(1) Τα χημικά, φαρμακευτικά και βιολογικά δεδομένα περιλαμβάνουν, για τις δραστικές ουσίες και για το τελικό φαρμακευτικό προϊόν, όλες τις σχετικές πληροφορίες όσον αφορά τα εξής: ανάπτυξη, διαδικασία παραγωγής, χαρακτηρισμό και ιδιότητες, διεργασίες και απαιτήσεις ποιοτικού ελέγχου, σταθερότητα καθώς και περιγραφή της σύνθεσης και παρουσίαση του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος.

(2) Παρέχονται δύο κύρια σύνολα πληροφοριών, που αφορούν τις δραστικές ουσίες και το τελικό φαρμακευτικό προϊόν, αντιστοίχως.

(3) Η παρούσα Ενότητα παρέχει επιπλέον αναλυτικές πληροφορίες για τα αρχικά υλικά και τις πρώτες ύλες που χρησιμοποιούνται στις διαδικασίες παραγωγής των δραστικών ουσιών και για τα έκδοχα που ενσωματώνονται στη σύνθεση του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος.

(4) Όλες οι διαδικασίες και οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για την παραγωγή και τον έλεγχο της δραστικής ουσίας και του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος περιγράφονται με τις απαραίτητες λεπτομέρειες έτσι ώστε να είναι δυνατή η επανάληψή τους σε δοκιμές ελέγχου, που διενεργούνται εφόσον το ζητήσει ο Ε.Ο.Φ. Όλες οι διαδικασίες δοκιμών πρέπει να αντιστοιχούν στο επίπεδο της σύγχρονης επιστημονικής προόδου και να είναι επικυρωμένες, υποβάλλονται δε τα αποτελέσματα των μελετών επικύρωσης. Στην περίπτωση των διαδικασιών δοκιμών που περιλαμβάνονται στην Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία, η περιγραφή αυτή αντικαθίσταται από την κατάλληλη λεπτομερή παραπομπή στη μονογραφία (-ες) και το γενικό κεφάλαιο(-α).

(5) Οι μονογραφίες της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας ισχύουν για όλες τις ουσίες, παρασκευάσματα και φαρμακευτικές μορφές που αναφέρονται σε αυτήν. Για τις άλλες ουσίες, ο Ε.Ο.Φ και κάθε Κράτος μέλος δύνανται να απαιτούν την τήρηση της εθνικής φαρμακοποιίας.

Εν τούτοις, όταν ένα υλικό της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας ή της φαρμακοποιίας ενός κράτους μέλους έχει παρασκευαστεί με μέθοδο που ενδέχεται να αφήνει προσμίξεις που δεν ελέγχονται στη μονογραφία της φαρμακοποιίας, οι προσμίξεις αυτές και τα ανώτερα ανεκτά όρια για αυτές δηλώνονται και περιγράφεται η κατάλληλη διαδικασία δοκιμών. Σε περίπτωση που προδιαγραφή που περιέχεται σε μονογραφία της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας ή της εθνικής φαρμακοποιίας ενδέχεται να είναι ανεπαρκής για να διασφαλίσει την ποιότητα της ουσίας, ο Ε.Ο.Φ δύναται να ζητήσει πιο κατάλληλες προδιαγραφές από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας. Ο Ε.Ο.Φ πληροφορεί τις υπεύθυνες για την εν λόγω φαρμακοποιία αρχές. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας παρέχει στις αρχές της εν λόγω φαρμακοποιίας λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με τη φερόμενη ως ανεπάρκεια και τις πρόσθετες προδιαγραφές που εφαρμόστηκαν.

Στην περίπτωση αναλυτικών διαδικασιών που περιλαμβάνονται στην Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία, η περιγραφή αυτή αντικαθίσταται σε κάθε σχετικό τμήμα από την κατάλληλη λεπτομερή παραπομπή στην μονογραφία(-ες) και το γενικό κεφάλαιο(-α).

(6) Σε περίπτωση που τα αρχικά υλικά και οι πρώτες ύλες, οι δραστικές ουσίες ή τα έκδοχα δεν περιγράφονται ούτε στην Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία ούτε στη φαρμακοποιία ενός κράτους μέλους, μπορεί να γίνει αποδεκτή η συμμόρφωση με τη μονογραφία της φαρμακοποιίας μιας τρίτης χώρας. Στις περιπτώσεις αυτές, ο αιτών υποβάλλει αντίγραφο της μονογραφίας που συνοδεύεται από την επικύρωση των αναλυτικών διαδικασιών που περιέχονται στη μονογραφία και από μετάφραση, όπου χρειάζεται.

(7) Όταν η δραστική ουσία ή η πρώτη ύλη ή το αρχικό υλικό ή έκδοχο(α) αποτελούν αντικείμενο μονογραφίας της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας, ο αιτών δύναται να υποβάλλει αίτηση για πιστοποιητικό καταλληλότητας, το οποίο, εφόσον χορηγηθεί από την Ευρωπαϊκή Διεύθυνση για την Ποιότητα των Φαρμακευτικών Ουσιών υποβάλλεται στο σχετικό τμήμα της παρούσας Ενότητας. Αυτά τα πιστοποιητικά καταλληλότητας της μονογραφίας της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας θεωρούνται ότι αντικαθιστούν τα σχετικά δεδομένα των αντίστοιχων τμημάτων που περιγράφονται στην παρούσα Ενότητα. Ο παρασκευαστής παρέχει στον ατούντα γραπτή διαβεβαίωση ότι η παραγωγική διαδικασία δεν τροποποιήθηκε από τότε που χορηγήθηκε το πιστοποιητικό καταλληλότητας εκ μέρους της Ευρωπαϊκής Διεύθυνσης για την Ποιότητα των Φαρμακευτικών Ουσιών.

(8) Όταν πρόκειται για σαφώς προσδιορισμένη δραστική ουσία, ο παρασκευαστής της δραστικής ουσίας ή ο αιτών μεριμνά για την υποβολή των παρακάτω:

(i) την αναλυτική περιγραφή της διαδικασίας παραγωγής,

(ii) τον ποιοτικό έλεγχο κατά τη διάρκεια της παραγωγής και

(iii) την επικύρωση της διαδικασίας

Τα ανωτέρω υποβάλλονται απευθείας στον ΕΟΦ, σε χωριστό έγγραφο,από τον παρασκευαστή της δραστικής ουσίας ως Κύριο Φάκελο Δραστικής Ουσίας.

Στην περίπτωση αυτή, ο παρασκευαστής διαθέτει στον αιτούντα όλα τα δεδομένα, που μπορεί να είναι απαραίτητα για να αναλάβει αυτός την ευθύνη για το φαρμακευτικό προϊόν. Ο παρασκευαστής επιβεβαιώνει γραπτώς στον αιτούντα ότι διασφαλίζει τη συνέπεια μεταξύ παρτίδων και ότι δεν τροποποιεί την διαδικασία παραγωγής ή τις προδιαγραφές χωρίς να τον πληροφορήσει σχετικά. Τα έγγραφα και πληροφοριακά στοιχεία που τεκμηριώνουν την αίτηση για μια τέτοια μεταβολή υποβάλλονται στον Ε.Ο.Φ. Τα έγγραφα αυτά και τα πληροφοριακά στοιχεία κοινοποιούνται επίσης στον αιτούντα όταν αφορούν στο προσβάσιμο μέρος του κυρίου φακέλου δραστικής ουσίας.

(9) Όσον αφορά τα ειδικά μέτρα σχετικά με την πρόληψη της Μετάδοσης Σπογγωδών Εγκεφαλοπαθειών των ζώων-TSE (υλικά που προέρχονται από μηρυκαστικά): σε κάθε στάδιο της διαδικασίας παραγωγής, ο αιτών τεκμηριώνει τη συμμόρφωση των υλικών που χρησιμοποιούνται προς την Κατευθυντήρια Γραμμή για την Ελαχιστοποίηση των Κινδύνων Μετάδοσης Παραγόντων Σπογγωδών Εγκεφαλοπαθειών των ζώων μέσω Φαρμακευτικών Προϊόντων και τις ενημερωμένες εκδόσεις του, που δημοσιεύει η Επιτροπή στην Επίσημη Εφημερίδα της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Η απόδειξη της συμμόρφωσης προς το προαναφερθέν Καθοδηγητικό Σημείωμα πραγματοποιείται εί-

τε, κατά προτίμηση, με την υποβολή πιστοποιητικού καταλληλότητας ως προς τη σχετική μονογραφία της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας που χορηγήθηκε από την Ευρωπαϊκή Διεύθυνση για την Ποιότητα των Φαρμάκων είτε με την παροχή επιστημονικών δεδομένων που τεκμηριώνουν τη συμμόρφωση αυτή.

(10) Για τους τυχαίους παράγοντες παρέχονται πληροφορίες που αξιολογούν τον κίνδυνο σχετικά με ενδεχόμενη μόλυνση από τυχαίους παράγοντες, ιούς ή όχι, όπως ορίζονται στις γενικές κατευθυντήριες γραμμές καθώς και στη σχετική γενική μονογραφία και το γενικό κεφάλαιο της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας.

(11) Τυχόν ειδικές συσκευές και εξοπλισμός, που μπορεί να χρησιμοποιούνται σε οποιοδήποτε στάδιο της διαδικασίας παραγωγής και των διεργασιών ελέγχου του φαρμακευτικού προϊόντος, περιγράφονται με επαρκείς λεπτομέρειες.

(12) Εφόσον συντρέχει λόγος κατά περίπτωση, υποβάλλεται η σήμανση CE που απαιτείται από την κοινοτική νομοθεσία για τα ιατροτεχνολογικά προϊόντα.

Δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στα ακόλουθα επιλεγμένα στοιχεία:

3.2.1. Δραστική(-ές) ουσία(-ες)

3.2.1.1. Γενικές πληροφορίες και πληροφόρηση σχετικά με τα αρχικά υλικά και τις πρώτες ύλες

α) - Παρέχονται πληροφορίες σχετικά με την ονοματολογία της δραστικής ουσίας, συμπεριλαμβανομένων της συνιστώμενης Κοινής Διεθνούς Ονομασίας (INN), της σχετικής ονομασίας στην Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία εάν υπάρχει, της χημικής ονομασίας.

Υποβολή συντακτικού τύπου, συμπεριλαμβανομένων της σχετικής και της απόλυτης στερεοχημείας, του μοριακού τύπου και της σχετικής μοριακής μάζας. Για τα βιοτεχνολογικά φαρμακευτικά προϊόντα, όπου αρμόζει, θα πρέπει να παρέχεται η σχηματική ακολουθία αμινοξέων και η σχετική μοριακή μάζα.

Υποβολή καταλόγου των φυσικοχημικών και των λοιπών σχετικών ιδιοτήτων της δραστικής ουσίας, συμπεριλαμβανομένης της βιολογικής δραστικότητας για τα βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα.

β) - Για την εφαρμογή του παραρτήματος αυτού, ως αρχικά υλικά νοούνται όλα τα υλικά από τα οποία παρασκευάζεται ή εκχυλίζεται η δραστική ουσία.

Για τα βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα, ο όρος "αρχικά υλικά" σημαίνει οποιαδήποτε ουσία βιολογικής προέλευσης, όπως οι μικροοργανισμοί, τα όργανα και οι ιστοί φυτικής ή ζωικής προέλευσης, τα κύτταρα ή τα υγρά (συμπεριλαμβανομένου του αίματος ή του πλάσματος) ανθρώπινης ή ζωικής προέλευσης και βιοτεχνολογικές κυτταρικές δομές(κυτταρικά υποστρώματα, ανασυνδυασμένα ή όχι, συμπεριλαμβανομένων των πρωτογενών κυττάρων).

Βιολογικό φαρμακευτικό προϊόν είναι προϊόν του οποίου η δραστική ουσία είναι βιολογική ουσία. Βιολογική ουσία είναι ουσία που παράγεται ή εξάγεται από βιολογική πηγή και η οποία, για το χαρακτηρισμό της και τον προσδιορισμό της ποιότητάς της, χρειάζεται συνδυασμό φυσικο-χημικο-βιολογικών δοκιμών, παράλληλα με τη διαδικασία παραγωγής και τον έλεγχό της.

Βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα θεωρούνται:τα ανοσολογικά φαρμακευτικά προϊόντα και τα φαρμακευτικά προϊόντα που προέρχονται από ανθρώπινο αίμα και ανθρώπινο πλάσμα όπως ορίζονται στο Παράρτημα VIII της υπ' αριθμ. Α6α/9392/91/1992 κοινής υπουργικής απόφασης και το άρθρο 2 παρ. 1 της κοινής υπουργικής απόφασης Δ6/οικ./3124/1992 (ΦΕΚ Β΄ 220), αντίστοιχα τα φαρμακευτικά προϊόντα που εμπίπτουν στο πεδίο εφαρμογής του Μέρους Α του παραρτήματος του κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 2309/1993,τα φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένων θεραπειών όπως ορίζονται στο Μέρος IV του παρόντος παραρτήματος.

Οποιεσδήποτε άλλες ουσίες χρησιμοποιούνται για την παραγωγή ή την εξαγωγή της δραστικής ουσίας αλλά από τις οποίες δεν προέρχεται άμεσα αυτή η δραστική ουσία, όπως αντιδραστήρια, υλικά καλλιέργειας,εμβρυϊκός ορός μόσχου (FCS), πρόσθετα και ρυθμιστικά διαλύματα που χρησιμοποιούνται στη χρωματογραφία, κτλ., καλούνται πρώτες ύλες.

3.2.1.2. Διαδικασία παραγωγής της δραστικής ουσίας

α) - Η περιγραφή της διαδικασίας παραγωγής της δραστικής ουσίας αποτελεί τη δεσμευτική δήλωση του αιτούντα, κατά την διαδικασία παραγωγής της. Προκειμένου να περιγράφεται επαρκώς η διαδικασία παραγωγής και η διαδικασία ελέγχων της, παρέχονται κατάλληλες πληροφορίες, όπως αυτές ορίζονται στις κατευθυντήριες γραμμές που εκδόθηκαν από τον Οργανισμό.

β) -Παρατίθενται όλα τα υλικά που απαιτούνται για την παραγωγή της δραστικής ουσίας, επισημαίνοντας σε ποιο σημείο της διαδικασίας χρησιμοποιείται το κάθε υλικό. Παρέχονται πληροφορίες για την ποιότητα και τον έλεγχο των υλικών αυτών καθώς επίσης πληροφορίες που τεκμηριώνουν ότι τα υλικά ανταποκρίνονται στα κατάλληλα πρότυπα για την προβλεπόμενη χρήση.

Παρατίθεται κατάλογος των πρώτων υλών με τεκμηρίωση της ποιότητας και των ελέγχων τους.

Δηλώνονται το όνομα / επωνυμία, η διεύθυνση και η ευθύνη του κάθε παρασκευαστή, συμπεριλαμβανομένων των εργολάβων, καθώς και κάθε προτεινόμενος χώρος και εγκατάσταση της παραγωγικής διαδικασίας και του ελέγχου.

γ) - Για τα βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα, απαιτούνται και οι ακόλουθοι πρόσθετοι όροι.

Περιγραφή και τεκμηρίωση της προέλευσης και του ιστορικού των αρχικών υλικών.

Αναφορικά με τα ειδικά μέτρα για την πρόληψη της Μετάδοσης Σπογγωδών Εγκεφαλοπαθειών των ζώων, τεκμηρίωση από τον αιτούντα ότι η δραστική ουσία συμμορφώνεται με την Κατευθυντήρια Γραμμή για την Ελαχιστοποίηση των Κινδύνων Μετάδοσης Παραγόντων Σπογγωδών Εγκεφαλοπαθειών των ζώων μέσω Φαρμακευτικών Προϊόντων και τις ενημερωμένες εκδόσεις του, που δημοσιεύει η Επιτροπή στην Επίσημη Εφημερίδα της Ευρωπαϊκής Ένωσης.

Όταν χρησιμοποιούνται τράπεζες κυττάρων, απόδειξη ότι τα χαρακτηριστικά των κυττάρων παρέμειναν αμετάβλητα στο επίπεδο διέλευσης που χρησιμοποιείται για την παραγωγή και πέρα από αυτό.

Τα υλικά σποράς, οι τράπεζες κυττάρων, οι δεξαμενές ορού ή πλάσματος και τα λοιπά υλικά βιολογικής προέλευσης και, όποτε αυτό είναι δυνατόν, τα υλικά από τα οποία προέρχονται τα υλικά αυτά ελέγχονται για την ύπαρξη τυχαίων παραγόντων.

Εάν η παρουσία δυνητικά παθογόνων τυχαίων παραγόντων είναι αναπόφευκτη, το αντίστοιχο υλικό μπορεί να χρησιμοποιείται μόνο όταν η περαιτέρω επεξεργασία εξασφαλίζει την εξάλειψη ή/και αδρανοποίησή τους, και εφόσον τούτο επικυρώνεται.

Όποτε είναι δυνατόν, η παραγωγή εμβολίων πρέπει να βασίζεται σε σύστημα παρτίδων σποράς και σε καθιερωμένες τράπεζες κυττάρων. Για εμβόλια που προέρχονται από βακτήρια και ιούς, τα χαρακτηριστικά του μολυσματικού παράγοντα τεκμηριώνονται στο σπόρο. Επιπλέον, για τα ζωντανά εμβόλια, η σταθερότητα των χαρακτηριστικών εξασθένησης τεκμηριώνεται στο σπόρο. Εάν η απόδειξη αυτή δεν είναι επαρκής, τα χαρακτηριστικά εξασθένησης τεκμηριώνονται στο στάδιο της παραγωγής.

Για τα φαρμακευτικά προϊόντα που προέρχονται από ανθρώπινο αίμα ή πλάσμα, η προέλευση και τα κριτήρια καθώς και η διαδικασία συλλογής, μεταφοράς και αποθήκευσης του αρχικού υλικού περιγράφονται και τεκμηριώνονται σύμφωνα με τις διατάξεις που ορίζονται στο μέρος III του παρόντος παραρτήματος.

Περιγραφή των εγκαταστάσεων και του εξοπλισμού παραγωγής.

δ) - Κατά περίπτωση, οι δοκιμές και τα κριτήρια αποδοχής που εφαρμόστηκαν σε κάθε κρίσιμο στάδιο, πληροφορίες για την ποιότητα και τον έλεγχο των ενδιαμέσων και μελέτες επικύρωσης ή/και αξιολόγησης της διαδικασίας.

ε) - Αν η παρουσία δυνητικά παθογόνων τυχαίων παραγόντων είναι αναπόφευκτη, το αντίστοιχο υλικό χρησιμοποιείται μόνο εφόσον η περαιτέρω επεξεργασία εξασφαλίζει την απομάκρυνση ή/και αδρανοποίησή τους και τούτο τεκμηριώνεται στο κεφάλαιο του φακέλου που αφορά την αξιολόγηση της ιολογικής ασφάλειας.

στ) - Περιγραφή και εξέταση των σημαντικών μεταβολών που έγιναν στη διαδικασία παραγωγής κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης ή/και της παρασκευής στον τόπο παρασκευής της δραστικής ουσίας.

3.2.1.3. Χαρακτηρισμός της δραστικής/ών ουσίας/ών

Παροχή δεδομένων που παρουσιάζουν τη δομή και άλλα χαρακτηριστικά της δραστικής ουσίας.

Παροχή επιβεβαίωσης της δομής της δραστικής ουσίας με βάση οποιεσδήποτε φυσικοχημικές ή/και ανοσοχημικές ή/και βιολογικές μεθόδους καθώς και πληροφοριών σχετικά με τις προσμίξεις.

3.2.1.4. Έλεγχος της δραστικής/ών ουσίας/ών

Παροχή αναλυτικών πληροφοριακών στοιχείων σχετικών με τις προδιαγραφές που χρησιμοποιούνται για τακτικούς ελέγχους της δραστικής ουσίας, αιτιολόγηση για την επιλογή αυτών των προδιαγραφών, πληροφοριακών στοιχείων των μεθόδων ανάλυσης και της επικύρωσής τους.

Παρουσίαση των αποτελεσμάτων του ελέγχου που διενεργείται σε επιμέρους παρτίδες που έχουν παραχθεί κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης.

3.2.1.5. Πρότυπα ή υλικά αναφοράς

Ταυτοποίηση και λεπτομερής περιγραφή των παρασκευασμάτων και των προτύπων αναφοράς. Όπου αρμόζει, χρησιμοποίηση χημικού και βιολογικού υλικού αναφοράς της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας.

3.2.1.6. Περιέκτης και σύστημα κλεισίματος της δραστικής ουσίας

Περιγραφή του περιέκτη και του συστήματος κλεισίματος, καθώς και των προδιαγραφών τους.

3.2.1.7. Σταθερότητα της δραστικής/ών ουσίας/ών

α) - Συνοπτική παρουσίαση των τύπων των μελετών που διενεργήθηκαν, των πρωτοκόλλων που χρησιμοποιήθηκαν και των αποτελεσμάτων των μελετών.

β) - Τα αναλυτικά αποτελέσματα των μελετών σταθερότητας όπου περιλαμβάνονται πληροφορίες για τις αναλυτικές διαδικασίες που χρησιμοποιήθηκαν για την παραγωγή των δεδομένων και η επικύρωση αυτών των διαδικασιών πρέπει να παρουσιάζονται με την κατάλληλη μορφή.

γ) - Παροχή πρωτοκόλλου σταθερότητας μετά την άδεια και δεσμευτική δήλωση.

3.2.2.Τελικό φαρμακευτικό προϊόν

3.2.2.1.Περιγραφή και σύνθεση του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος

Περιγραφή του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος και της σύνθεσής του.Τα πληροφοριακά στοιχεία περιλαμβάνουν την περιγραφή της φαρμακοτεχνικής μορφής και της σύνθεσης με όλα τα συστατικά του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος, την ποσότητά τους ανά μονάδα, τον προορισμό των συστατικών:

- της δραστικής ουσίας,
- του συστατικού(-ών) των εκδόχων, ασχέτως της φύσης τους ή της χρησιμοποιούμενης ποσότητας, όπου περιλαμβάνονται οι χρωστικές, τα συντηρητικά, οι ανοσοενισχυτικές ουσίες, οι σταθεροποιητές, παχυρευστοποιητές, γαλακτωματοποιητές, αρώματα και αρωματικές ουσίες, κτλ.,
- των συστατικών, που προορίζονται για κατάποση ή για χορήγηση με άλλο τρόπο στον ασθενή, της εξωτερικής κάλυψης των φαρμακευτικών προϊόντων (σκληρά καψάκια, μαλακά καψάκια, ορθικά καψάκια, επικαλυμμένα δισκία, επικαλυμμένα με υμένιο δισκία κτλ.
- Τα στοιχεία αυτά συμπληρώνονται με οποιαδήποτε σχετικά δεδομένα που καλύπτουν τον τύπο του περιέκτη και, όταν χρειάζεται, τον τρόπο κλεισίματός του, καθώς και πληροφορίες για τυχόν εξαρτήματα με τα οποία θα χρησιμοποιείται ή θα χορηγείται το φαρμακευτικό προϊόν και τα οποία θα παρέχονται μαζί με το φαρμακευτικό προϊόν.

Η "συνήθης ορολογία", που χρησιμοποιείται για την περιγραφή των συστατικών των φαρμακευτικών προϊόντων, σημαίνει, με την επιφύλαξη της εφαρμογής των λοιπών διατάξεων του άρθρου 3 παρ. 2 γ) της κοινής υπουργικής απόφασης 9392/91/1992

- όσον αφορά ουσίες που εμφανίζονται στην Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία ή, αν δεν συμβαίνει αυτό, στην εθνική φαρμακοποιία ενός κράτους μέλους, τον κύριο τίτλο επικεφαλής της εν λόγω μονογραφίας, με παραπομπή στη σχετική φαρμακοποιία,
- όσον αφορά τις λοιπές ουσίες, την κοινή διεθνή ονομασία (INN) που συνιστά η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας ή, αν δεν υπάρχει αυτή, την ακριβή επιστημονική ονομασία. Οι ουσίες που δεν έχουν διεθνή κοινή ονομασία ή ακριβή επιστημονική ονομασία περιγράφονται με δήλωση σχετικά με το πώς και από τι παρασκευάζονται, που συμπληρώνεται, κατά περίπτωση, με άλλες σχετικές πληροφορίες,
- όσον αφορά τις χρωστικές, τον χαρακτηρισμό με τον κωδικό "Ε" που τους έχει δοθεί στην οδηγία 78/25/ΕΟΚ του Συμβουλίου της 12ης Δεκεμβρίου 1977 περί της προσεγγίσεως των νομοθεσιών των κρατών μελών σχετικά με τις ουσίες που μπορεί να προστεθούν στα φάρμακα για το χρωματισμό (υπ' αριθμ. Α6α/9392/91/1992 κοινή υπουργική απόφαση Μέρος ΙΑ παράρτημα VII) ή/και το άρθρο 35 του Κώδικα Τροφίμων και Ποτών για τις χρωστικές που μπορεί να χρησιμοποιούνται στα τρόφιμα.

Για να παρέχεται η "ποσοτική σύνθεση" της δραστικής /ών ουσίας /ών των τελικών φαρμακευτικών προϊό-

ντων είναι απαραίτητο, ανάλογα με τη σχετική φαρμακευτική μορφή, να ορίζεται η μάζα, ή ο αριθμός των μονάδων βιολογικής δραστικότητας, είτε κατά μονάδα δοσολογίας είτε κατά μονάδα μάζας ή όγκου της κάθε δραστικής ουσίας.

Οι δραστικές ουσίες που εμφανίζονται με τη μορφή σύνθετων ενώσεων ή παραγώγων ορίζονται ποσοτικά με τη συνολική μάζα τους και, αν είναι απαραίτητο ή ενδείκνυται, με τη μάζα της δραστικής μονάδας ή μονάδων του μορίου.

Για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν μια δραστική ουσία η οποία αποτελεί αντικείμενο αίτησης για άδεια κυκλοφορίας σε οποιοδήποτε κράτος μέλος για πρώτη φορά, η ποσοτική δήλωση μιας δραστικής ουσίας που είναι άλας ή ένυδρη μορφή, εκφράζεται συστηματικά με βάση τη μάζα της δραστικής μονάδας ή μονάδων στο μόριο. Όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα που θα λάβουν στη συνέχεια άδεια κυκλοφορίας στα κράτη μέλη πρέπει να έχουν την ποσοτική τους σύνθεση διατυπωμένη με τον ίδιο τρόπο για την ίδια δραστική ουσία.

Οι μονάδες βιολογικής δραστικότητας χρησιμοποιούνται για ουσίες που δεν είναι δυνατό να καθοριστούν μοριακά. Όταν μια Διεθνής Μονάδα βιολογικής δραστικότητας έχει οριστεί από την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας, χρησιμοποιείται αυτή. Όταν δεν έχει οριστεί Διεθνής Μονάδα, οι μονάδες βιολογικής δραστικότητας εκφράζονται με τρόπο ώστε να παρέχουν σαφείς πληροφορίες σχετικά με τη δραστικότητα των ουσιών χρησιμοποιώντας, αν ισχύουν, τις Μονάδες της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας.

3.2.2.2. Φαρμακευτική ανάπτυξη

Το παρόν κεφάλαιο αφορά τις πληροφορίες σχετικά με τις μελέτες ανάπτυξης που πραγματοποιήθηκαν για να διευκρινιστεί ότι η φαρμακοτεχνική μορφή, η σύνθεση, η διαδικασία παραγωγής, το σύστημα κλεισίματος του περιέκτη, τα μικροβιολογικά χαρακτηριστικά και οι οδηγίες χρήσης είναι κατάλληλες για την προβλεπόμενη χρήση που ορίζεται στο φάκελο αίτησης για άδεια κυκλοφορίας.

Οι μελέτες που περιγράφονται στο παρόν κεφάλαιο είναι διαφορετικές από τις τακτικές δοκιμές ελέγχου που διενεργούνται σύμφωνα με τις προδιαγραφές. Επισημαίνονται και περιγράφονται οι κρίσιμες παράμετροι της σύνθεσης και τα χαρακτηριστικά της διεργασίας που είναι δυνατό να επηρεάσουν την αναπαραγωγιμότητα των παρτίδων, την αποτελεσματικότητα και την ποιότητα του φαρμακευτικού προϊόντος. Τα συμπληρωματικά δεδομένα υποστήριξης, όπου συντρέχει λόγος, περιέχουν παραπομπές στα σχετικά κεφάλαια της Ενότητας 4 (εκθέσεις μη κλινικών μελετών) και της Ενότητας 5 (εκθέσεις κλινικών μελετών) του φακέλου αίτησης για άδεια κυκλοφορίας.

α) - Να τεκμηριώνεται η συμβατότητα της δραστικής ουσίας με τα έκδοχα καθώς και τα βασικά φυσικοχημικά χαρακτηριστικά της δραστικής ουσίας που είναι δυνατό να επηρεάσουν τις αποδόσεις του τελικού προϊόντος ή τη συμβατότητα των διαφορετικών δραστικών ουσιών μεταξύ τους στην περίπτωση προϊόντων συνδυασμού.

β) - Να τεκμηριώνεται η επιλογή των εκδόχων, ιδίως σε σχέση με τους αντίστοιχους προορισμούς και τη συγκέντρωσή τους.

γ) - Να περιγράφεται η ανάπτυξη του τελικού προϊόντος, λαμβάνοντας υπόψη την προτεινόμενη οδό χορήγησης και τη χρήση.

δ) - Να τεκμηριώνονται τυχόν περίσσειες στη σύνθεση.

ε) - Όσον αφορά τις φυσικοχημικές και τις βιολογικές ιδιότητες, να αναφέρεται και να τεκμηριώνεται κάθε παράμετρος που αφορά την αποτελεσματικότητα του τελικού προϊόντος.

στ) - Να αναφέρεται η επιλογή και βελτιστοποίηση της διαδικασίας παραγωγής καθώς και οι διαφορές μεταξύ των διαδικασιών παραγωγής που χρησιμοποιήθηκε για την παραγωγή πιλοτικών κλινικών παρτίδων καθώς και της διαδικασίας που χρησιμοποιείται για την παραγωγή του τελικού προϊόντος.

ζ) - Να τεκμηριώνεται η καταλληλότητα του περιέκτη και του συστήματος κλεισίματος που χρησιμοποιείται για τη διατήρηση, τη μεταφορά και τη χρήση του τελικού προϊόντος. Πρέπει ενδεχομένως να εξετάζεται η πιθανή αλληλεπίδραση μεταξύ του φαρμακευτικού προϊόντος και του περιέκτη.

η) - Τα μικροβιολογικά χαρακτηριστικά της φαρμακοτεχνικής μορφής σε σχέση με μη στείρα και στείρα προϊόντα να συμφωνούν και να τεκμηριώνονται όπως ορίζεται στην Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία.

θ) - Για να παρέχονται κατάλληλες και χρήσιμες πληροφορίες για τη επισήμανση, να τεκμηριώνεται η συμβατότητα του τελικού προϊόντος με το ή τα αραιωτικά μέσα ανασύστασης ή τα δοσιμετρικά εξαρτήματα.

3.2.2.3. Διαδικασία παραγωγής του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος

α) - Η περιγραφή της μεθόδου παρασκευής που συνοδεύει την αίτηση για Άδεια Κυκλοφορίας δυνάμει του άρθρου 3 παράγραφος 2 στοιχείο δ) της υπ' αριθμ. Α6α/9392/91/1992 κοινής υπουργικής απόφασης, συντάσσεται με τρόπο που παρέχει μια ικανοποιητική σύνοψη της φύσης των διεργασιών που χρησιμοποιούνται.

Για το σκοπό αυτό περιλαμβάνει τουλάχιστον τα εξής:

- αναφορά των διαφόρων σταδίων της παραγωγής συμπεριλαμβανομένων των ελέγχων της διαδικασίας και των αντίστοιχων κριτηρίων αποδοχής, έτσι ώστε να μπορεί να αξιολογηθεί εάν οι διαδικασίες που χρησιμοποιούνται για την παραγωγή της φαρμακοτεχνικής μορφής θα μπορούσαν να επιφέρουν δυσμενείς μεταβολές στα συστατικά,
- στην περίπτωση της συνεχούς παραγωγής, πλήρεις πληροφορίες σχετικά με τις προφυλάξεις που λαμβάνονται για να διασφαλιστεί η ομοιογένεια του τελικού προϊόντος,
- πειραματικές μελέτες για την επικύρωση της διαδικασίας παραγωγής, όταν χρησιμοποιείται μια μη τυποποιημένη μέθοδος παραγωγής ή όταν αυτή έχει κρίσιμη σημασία για το προϊόν,
- για τα στείρα φαρμακευτικά προϊόντα, πληροφορίες για τις διαδικασίες αποστείρωσης ή/και τις άσηπτες διαδικασίες που χρησιμοποιούνται,
- αναλυτική σύνθεση παρτίδας.

Δηλώνονται το όνομα/ επωνυμία, η διεύθυνση και η ευθύνη του κάθε παρασκευαστή, συμπεριλαμβανομένων των εργολάβων, καθώς και κάθε προτεινόμενος χώρος και εγκατάσταση της παραγωγικής διαδικασίας και των δοκιμών.

β) - Περιλαμβάνονται πληροφοριακά στοιχεία σχετικά με τις δοκιμές ελέγχου του προϊόντος που ενδεχομένως διενεργούνται σε ενδιάμεσο στάδιο της διαδικασίας παραγωγής, με σκοπό τη διασφάλιση της συνέπειας της διαδικασίας παραγωγής.

Οι δοκιμές αυτές έχουν ουσιαστική σημασία για τον έλεγχο της συμμόρφωσης του φαρμακευτικού προϊόντος με τη σύνθεση, όταν, σε εξαιρετικές περιπτώσεις, ο αιτών προτείνει αναλυτική μέθοδο για τον έλεγχο του τελικού προϊόντος που δεν περιλαμβάνει τον ποσοτικό προσδιορισμό όλων των δραστικών ουσιών (ή όλων των εκδόχων συστατικών που υπόκεινται στις ίδιες απαιτήσεις με τις δραστικές ουσίες).

Το ίδιο ισχύει όταν ο έλεγχος ποιότητας του τελικού προϊόντος εξαρτάται από δοκιμές ελέγχου κατά τη διαδικασία, ιδίως εάν το φαρμακευτικό προϊόν ορίζεται ουσιαστικά από τη μέθοδο παρασκευής του.

γ) - Παρέχονται περιγραφή, τεκμηρίωση και αποτελέσματα των μελετών επικύρωσης για κρίσιμα στάδια ή κρίσιμους ποσοτικούς προσδιορισμούς που χρησιμοποιούνται στη διαδικασία παραγωγής.

3.2.2.4 Έλεγχος των εκδόχων

α) - Όλα τα υλικά που απαιτούνται για την παρασκευή του εκδόχου ή των εκδόχων αναφέρονται και επισημαίνεται σε ποιο σημείο της χρησιμοποιείται το κάθε υλικό. Παρέχονται πληροφοριακά στοιχεία σχετικά με την ποιότητα και τον έλεγχο των υλικών αυτών καθώς και πληροφοριακά στοιχεία που αποδεικνύουν ότι τα υλικά ανταποκρίνονται σε πρότυπα κατάλληλα για την προβλεπόμενη χρήση τους.

Οι χρωστικές ύλες σε κάθε περίπτωση, πληρούν τις απαιτήσεις του παραρτήματος VII του Μέρους ΙΑ της υπ' αριθμ. Α6α/9392/91/1992 κοινής υπουργικής απόφασης ή/και του άρθρου 35 του Κώδικα Τροφίμων και Ποτών. Επιπλέον, οι χρωστικές ύλες πληρούν τα κριτήρια καθαρότητας όπως ορίζονται στην οδηγία 95/45/ΕΚ όπως έχει τροποποιηθεί.

β) - Για κάθε έκδοχο, παρουσιάζονται αναλυτικά οι προδιαγραφές και οι αιτιολογήσεις τους. Οι αναλυτικές διαδικασίες περιγράφονται και είναι δεόντως επικυρωμένες.

γ) - Δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στα έκδοχα ανθρώπινης ή ζωικής προέλευσης.

Όσον αφορά τα ειδικά μέτρα για την αποτροπή της μετάδοσης σπογγωδών εγκεφαλοπαθειών των ζώων, ο αιτών αποδεικνύει και για τα έκδοχα, ότι το φαρμακευτικό προϊόν παρασκευάζεται σύμφωνα με την Κατευθυντήρια Γραμμή για την Ελαχιστοποίηση του Κινδύνου Μετάδοσης Παραγόντων Σπογγωδών Εγκεφαλοπαθειώντων ζώων μέσω Φαρμακευτικών Προϊόντων και τις νεώτερες εκδόσεις του, που δημοσιεύονται από την Επιτροπή στην Επίσημη Εφημερίδα της Ευρωπαϊκής Ένωσης.

Η απόδειξη της συμμόρφωσης με την προαναφερθείσα Κατευθυντήρια Γραμμή γίνεται είτε με την υποβολή, κατά προτίμηση, πιστοποιητικού καταλληλότητας ως προς τη σχετική μονογραφία για τις Μεταδοτικές Σπογγώδεις Εγκεφαλοπάθειες της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας, είτε με την παροχή επιστημονικών δεδομένων που τεκμηριώνουν τη συμμόρφωση.

δ) - Νέα έκδοχα:

Για τα έκδοχα που χρησιμοποιούνται για πρώτη φορά σε φαρμακευτικό προϊόν ή με νέο τρόπο χορήγησης, παροχή λεπτομερών πληροφοριακών στοιχείων για την παρασκευή, το χαρακτηρισμό και τους ελέγχους, με παραπομπές σε υποστηρικτικά δεδομένα ασφαλείας, τόσο μη κλινικά όσο και κλινικά, σύμφωνα με τη μορφή που περιγράφεται ανωτέρω για τις δραστικές ουσίες.

Υποβολή εγγράφου με τις λεπτομερείς χημικές, φαρμακευτικές και βιολογικές πληροφορίες. Οι πληροφορίες αυτές οργανώνονται με τη σειρά που ισχύει για το κεφάλαιο το σχετικό με τις δραστικές ουσίες της Ενότητας 3.

Τα πληροφοριακά στοιχεία για τα νέα έκδοχα είναι δυνατό να δίνονται ως ανεξάρτητο έγγραφο που ακολουθεί τη μορφή που περιγράφεται στις προηγούμενες παραγράφους. Όταν ο αιτών δεν είναι ο παρασκευαστής του νέου εκδόχου, το έγγραφο αυτό διατίθεται στον αιτούντα για υποβολή του στον Ε.Ο.Φ.

Συμπληρωματικές πληροφορίες για τις μελέτες τοξικότητας με το νέο έκδοχο δίνονται στην Ενότητα 4 του φακέλου.

Οι κλινικές μελέτες αναφέρονται στην Ενότητα 5.

3.2.2.5. Έλεγχος του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος

Για τον έλεγχο του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος, η παρτίδα ενός φαρμακευτικού προϊόντος είναι μια ενότητα που περιλαμβάνει όλες τις μονάδες μιας φαρμακοτεχνικής μορφής που παρασκευάζονται από την ίδια αρχική ποσότητα υλικών και έχουν υποστεί την ίδια σειρά παρασκευαστικών ή/και αποστειρωτικών διεργασιών ή, στην περίπτωση της συνεχούς διαδικασίας παραγωγής, όλες τις μονάδες που παρασκευάστηκαν σε μια δεδομένη χρονική περίοδο.

Αν δεν υπάρχει κατάλληλη αιτιολόγηση, η μέγιστη αποδεκτή απόκλιση όσον αφορά την περιεκτικότητα του τελικού προϊόντος σε δραστική ουσία δεν πρέπει να υπερβαίνει το ± 5% τη στιγμή της παραγωγής.

Δίνονται λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με τις προδιαγραφές, (αποδέσμευση και χρόνος ζωής) αιτιολόγηση για την επιλογή, μεθόδους ανάλυσης και επικύρωσή τους.

3.2.2.6. Πρότυπα ή υλικά αναφοράς

Τα σκευάσματα και πρότυπα αναφοράς που χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος ταυτοποιούνται και περιγράφονται λεπτομερώς, εάν οι σχετικές πληροφορίες δεν έχουν αναφερθεί προηγουμένως στο κεφάλαιο που αφορά τη δραστική ουσία.

3.2.2.7. Περιέκτης και κλείσιμο του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος

Γίνεται περιγραφή του περιέκτη και του συστήματος κλεισίματος, όπου περιλαμβάνεται η ταυτότητα του κάθε υλικού άμεσης συσκευασίας και των προδιαγραφών τους. Οι προδιαγραφές περιλαμβάνουν περιγραφή και ταυτοποίηση. Όπου χρειάζεται, περιλαμβάνονται μέθοδοι εκτός φαρμακοποιίας (με επικύρωση).

Για μη υλικά εξωτερικής συσκευασίας που δεν επιδρούν γίνεται μόνο σύντομη περιγραφή. Για τα υλικά της εξωτερικής συσκευασίας που επιδρούν δίνονται συμπληρωματικές πληροφορίες.

3.2.2.8. Σταθερότητα του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος

α)-Δίνονται συνοπτικά οι τύποι των μελετών που διενεργήθηκαν, τα χρησιμοποιηθέντα πρωτόκολλα και τα αποτελέσματα των μελετών.

β)-Τα λεπτομερή αποτελέσματα των μελετών σταθερότητας, που περιλαμβάνουν πληροφορίες για τις αναλυτικές διαδικασίες που χρησιμοποιήθηκαν για τη δημιουργία των δεδομένων και επικύρωση των διαδικασιών αυτών δίνονται με την κατάλληλη μορφή. Στην περίπτωση των εμβολίων, δίνονται πληροφορίες σχετικά με τη σωρευτική σταθερότητα, όπου εφαρμόζεται.

γ) -Δίνεται το πρωτόκολλο σταθερότητας μετά την χορήγηση άδειας και δεσμευτική δήλωση σταθερότητας.

4. ΕΝΟΤΗΤΑ 4: ΜΗ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΘΕΣΕΙΣ

4.1. Μορφότυπος και παρουσίαση

Το γενικό περίγραμμα της Ενότητας 4 είναι ως εξής:

- Πίνακας περιεχομένων
- Εκθέσεις μελετών:
- Φαρμακολογία:
- Πρωτογενής φαρμακοδυναμική
- Δευτερογενής φαρμακοδυναμική
- Φαρμακολογία ασφαλείας
- Φαρμακοδυναμικές αλληλοεπιδράσεις
- Φαρμακοκινητική:
- Αναλυτικές μέθοδοι και εκθέσεις επικύρωσης
- Απορρόφηση
- Κατανομή
- Μεταβολισμός
- Απέκκριση
- Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις (μη κλινικές)
- Άλλες φαρμακοκινητικές μελέτες
- Τοξικολογία:
- Τοξικότητα εφ'άπαξ δόσης
- Τοξικότητα επανειλημμένων δόσεων
- Γονοτοξικότητα:
- In vitro
- In vivo (συμπεριλαμβανομένων υποστηρικτικών τοξικοκινητικών αξιολογήσεων)
- Καρκινογένεση
- Μακροπρόθεσμες μελέτες
- Βραχυπρόθεσμες ή μεσοπρόθεσμες μελέτες
- Άλλες μελέτες
- Τοξικότητα κατά την αναπαραγωγή και ανάπτυξη
- Γονιμότητα και πρώιμη εμβρυϊκή ανάπτυξη
- Μεταγενέστερη εμβρυϊκή ανάπτυξη
- Προγεννητική και μεταγεννητική ανάπτυξη
- Μελέτες στις οποίες χορηγούνται δόσεις ή/και διενεργείται περαιτέρω αξιολόγηση στα νεογνά (νεαρά ζώα)
- Τοπική ανοχή:
- Λοιπές μελέτες τοξικότητας:
- Αντιγονικότητα
- Ανοσοτοξικότητα
- Μελέτες φυσιολογικών μηχανισμών
- Εξάρτηση
- Μεταβολίτες
- Προσμίξεις
- Άλλα
- Βιβλιογραφικές αναφορές

4.2. Περιεχόμενο: βασικές αρχές και απαιτήσεις

Δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στα ακόλουθα επιλεγμένα στοιχεία:

(1) Οι φαρμακολογικές και τοξικολογικές δοκιμές περιέχουν τα εξής:

α) - τη δυνητική τοξικότητα του προϊόντος και οποιωνδήποτε επικίνδυνων ή ανεπιθύμητων τοξικών επιδράσεων που ενδέχεται να εμφανιστούν υπό τις προτεινόμενες συνθήκες χρήσης σε ανθρώπους, που αξιολογούνται σε σχέση με τη υποκείμενη παθολογική κατάσταση.

β) - τις φαρμακολογικές ιδιότητες του προϊόντος, τόσο σε ποιοτική όσο και σε ποσοτική σχέση με την προτεινόμενη χρήση σε ανθρώπους. Όλα τα αποτελέσματα πρέπει να είναι αξιόπιστα και να έχουν δυνατότητα γενικής εφαρμογής. Όταν χρειάζεται, χρησιμοποιούνται μαθηματικές και στατιστικές διαδικασίες για το σχεδιασμό των πειραματικών μεθόδων και για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων.

Επιπλέον, είναι απαραίτητο για τους κλινικούς ιατρούς να δίνονται πληροφορίες σχετικά με τη θεραπευτική και τοξικολογική δράση του προϊόντος.

(2) Για τα βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα, όπως τα ανοσολογικά φαρμακευτικά προϊόντα και τα φαρμακευτικά προϊόντα που προέρχονται από ανθρώπινο αίμα ή πλάσμα, οι απαιτήσεις της παρούσας Ενότητας ενδεχομένως προσαρμόζονται για κάποια προϊόντα. Επομένως, το πρόγραμμα δοκιμών που εφαρμόζεται αιτιολογείται από τον αιτούντα.

Για την κατάρτιση του προγράμματος δοκιμών, λαμβάνονται υπόψη τα εξής:

Όλες οι δοκιμές που απαιτούν επανειλημμένη χορήγηση του προϊόντος σχεδιάζονται έτσι ώστε να λαμβάνουν υπόψη την πιθανή επαγωγή αντισωμάτων και την παρεμποδιστική τους δράση.

Να λαμβάνεται υπόψη η εξέταση της αναπαραγωγικής λειτουργίας, της εμβρυϊκής και περιγεννητικής τοξικότητας, της δυνητικής και καρκινογόνου δράσης. Όταν ενοχοποιούνται συστατικά άλλα από τη δραστική ουσία, η μελέτη μπορεί να αντικαθίσταται με την επικύρωση της απομάκρυνσής τους.

(3) Διερευνάται η τοξικολογία και η φαρμακοκινητική ενός εκδόχου που χρησιμοποιείται για πρώτη φορά στο φαρμακευτικό τομέα.

(4) Όταν υπάρχει πιθανότητα σημαντικής αλλοίωσης κατά τη διάρκεια της αποθήκευσης του φαρμακευτικού προϊόντος, εξετάζεται η τοξικολογία των προϊόντων διάσπασης.

4.2.1. Φαρμακολογία

Η φαρμακολογική μελέτη ακολουθεί δύο ξεχωριστές γραμμές προσέγγισης.

- Πρώτον, διερευνώνται και περιγράφονται καταλλήλως οι ενέργειες οι σχετικές με την προτεινόμενη θεραπευτική χρήση. Όπου είναι δυνατόν, χρησιμοποιούνται αναγνωρισμένες και επικυρωμένες αξιολογήσεις, τόσο in vivo όσο και in vitro. Οι καινοτόμες πειραματικές τεχνικές περιγράφονται με τις απαιτούμενες λεπτομέρειες ώστε να καθίσταται δυνατή η αναπαραγωγή τους. Τα αποτελέσματα εκφράζονται ποσοτικά χρησιμοποιώντας, για παράδειγμα, καμπύλες δόσης - αποτελέσματος, καμπύλες χρόνου - αποτελέσματος κτλ. Όπου είναι δυνατόν, γίνονται συγκρίσεις με δεδομένα σχετικά με ουσία ή ουσίες με παρεμφερή θεραπευτική δράση.

- Δεύτερον, ο αιτών διερευνά τα ενδεχόμενα ανεπιθύμητα φαρμακοδυναμικά αποτελέσματα της ουσίας σε φυσιολογικές λειτουργίες. Οι έρευνες αυτές διενεργούνται με έκθεση στο προσδοκώμενο θεραπευτικό εύρος και πάνω από αυτό. Οι πειραματικές τεχνικές, αν δεν είναι τυποποιημένες διαδικασίες περιγράφονται τόσο λεπτομερώς ώστε να είναι δυνατή η αναπαραγωγή τους, και ο ερευνητής τεκμηριώνει την εγκυρότητά τους. Διερευνώνται τυχόν υποψίες για αλλαγή της απόκρισης λόγω της επανειλημμένης χορήγησης της ουσίας.

Για τη φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση του φαρμακευτικού προϊόντος, οι δοκιμές σχετικά με συνδυασμούς δραστικών ουσιών βασίζονται είτε σε φαρμακολογικές αρχές είτε σε ενδείξεις θεραπευτικού αποτελέσματος. Στην πρώτη περίπτωση, η φαρμακοδυναμική μελέτη αποδεικνύει αυτές τις αλληλεπιδράσεις, λόγω των οποίων ο συνδυασμός μπορεί να έχει αξία για θεραπευτική χρήση. Στη δεύτερη περίπτωση, όταν επιδιώκεται επιστημονική αιτιολόγηση για το συνδυασμό μέσω θεραπευτικών πει-

ραμάτων, η έρευνα καθορίζει εάν τα αποτελέσματα τα προσδοκώμενα από το συνδυασμό μπορούν να επιδειχθούν σε ζώα και πρέπει να διερευνάται τουλάχιστον η σημασία τυχόν παραπλεύρων επιδράσεων.

4.2.2. Φαρμακοκινητική

Φαρμακοκινητική σημαίνει μελέτη της πορείας της δραστικής ουσίας και των μεταβολιτών της στο εσωτερικό του οργανισμού και καλύπτει τη μελέτη της απορρόφησης, της κατανομής του μεταβολισμού (βιομετατροπής) και της απέκκρισης των ουσιών αυτών.

Η μελέτη αυτών των διαφορετικών φάσεων διενεργείται μέσω φυσικών, χημικών ή ενδεχομένως βιολογικών μεθόδων και μέσω παρατήρησης της πραγματικής φαρμακοδυναμικής δραστηριότητας της ίδιας της ουσίας.

Οι πληροφορίες για τη κατανομή και την απέκκριση είναι αναγκαίες σε όλες τις περιπτώσεις όπου τα δεδομένα αυτά είναι απαραίτητα για τον καθορισμό της δοσολογίας για τον άνθρωπο και σχετικά με χημειοθεραπευτικές ουσίες (αντιβιοτικά, κτλ.) και ουσίες των οποίων η χρήση εξαρτάται από τα μη φαρμακοδυναμικά αποτελέσματά τους (π.χ. διάφορες διαγνωστικές ουσίες, κτλ.).

Διενεργούνται επίσης μελέτες in vitro με το πλεονέκτημα της χρήσης ανθρώπινου υλικού για σύγκριση με ζωικό υλικό (π.χ. δέσμευση πρωτεϊνών, μεταβολισμός, αλληλεπίδραση μεταξύ φαρμάκων).

Είναι απαραίτητη η φαρμακοκινητική διερεύνηση όλων των φαρμακολογικά δραστικών ουσιών. Στην περίπτωση νέων συνδυασμών γνωστών ουσιών, που έχουν διερευνηθεί σύμφωνα με τις διατάξεις της παρούσας οδηγίας, ενδέχεται να μην απαιτούνται φαρμακοκινητικές μελέτες, εάν οι δοκιμασίες τοξικότητας και τα θεραπευτικά πειράματα δικαιολογούν τη μη διενέργειά τους.

Το φαρμακοκινητικό πρόγραμμα σχεδιάζεται έτσι ώστε να είναι δυνατή η σύγκριση και η συσχέτιση μεταξύ ζώων και ανθρώπου.

4.2.3. Τοξικολογία

α)- Τοξικότητα εφ'άπαξ δόσης.

Δοκιμασία τοξικότητας εφ'απαξ δόσης σημαίνει ποιοτική και ποσοτική μελέτη των τοξικών αντιδράσεων που μπορούν να προκύψουν από μια μεμονωμένη χορήγηση της δραστικής ουσίας ή των δραστικών ουσιών που περιέχονται στο φαρμακευτικό προϊόν, με τις αναλογίες και τη φυσικοχημική κατάσταση στην οποία βρίσκονται στο πραγματικό προϊόν.

Η δοκιμασία τοξικότητας εφ'άπαξ δόσης διενεργείται σύμφωνα με τις σχετικές κατευθυντήριες γραμμές που εκδίδονται από τον Οργανισμό.

β) - Τοξικότητα επανειλημμένων δόσεων.

Οι δοκιμασίες τοξικότητας επανειλημμένων δόσεων έχουν σκοπό να αποκαλύψουν τυχόν φυσιολογικές ή/και παθολογοανατομικές μεταβολές που προκαλούνται από την επανειλημμένη χορήγηση της υπό εξέταση δραστικής ουσίας ή του υπό εξέταση συνδυασμού δραστικών ουσιών και να προσδιορίσουν με ποιο τρόπο οι μεταβολές αυτές σχετίζονται με τη δοσολογία.

Γενικά, είναι επιθυμητό να διενεργούνται δύο δοκιμασίες: μια βραχύχρονη, με διάρκεια δύο ως τεσσάρων εβδομάδων, και μια μακρόχρονη. Η διάρκεια της δεύτερης εξαρτάται από τις συνθήκες κλινικής χρήσης. Σκοπός της είναι η περιγραφή των πιθανών ανεπιθύμητων αποτελεσμάτων στα οποία πρέπει να δίνεται προσοχή στις κλινικές μελέτες. Η διάρκεια ορίζεται στις σχετικές κατευθυντήριες γραμμές που εκδίδει ο Οργανισμός.

γ) - Γονιδιοτοξικότητα

Οι σκοποί της μελέτης της δυνητικά μεταλλαξιογόνου και κλαστικογόνου δράσης είναι να αποκαλύψει τις μεταβολές που μπορεί να προκαλέσει μια ουσία στο γενετικό υλικό των ατόμων ή των κυττάρων. Οι μεταλλαξιογόνες ουσίες μπορούν να αποτελούν κίνδυνο για την υγεία, δεδομένου ότι η έκθεση σε ένα μεταλλαξιογόνο παράγοντα ενέχει τον κίνδυνο πρόκλησης μετάλλαξης της βλαστικής σειράς, με πιθανότητα πρόκλησης κληρονομικών ανωμαλιών και κίνδυνο σωματικών μεταλλάξεων συμπεριλαμβανομένων εκείνων που οδηγούν σε καρκίνο. Οι μελέτες αυτές είναι υποχρεωτικές για κάθε νέα ουσία.

δ) -Καρκινογένεση.

Απαιτούνται δοκιμασίες για να αποκαλυφθούν τυχόν καρκινογόνες δράσεις:

1.Οι μελέτες αυτές διενεργούνται για κάθε φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η αναμενόμενη κλινική χρήση είναι για παρατεταμένη περίοδο της ζωής ενός ασθενούς, είτε συνεχώς είτε επαναληπτικά κατά διαστήματα.

2.Οι μελέτες αυτές συνιστώνται επίσης για ορισμένα φαρμακευτικά προϊόντα εάν υπάρχουν ανησυχίες σχετικά με τη δυνητική καρκινογόνο δράση τους, π.χ. από προϊόντα της ίδιας κατηγορίας ή παρόμοιας δομής, είτε από ενδείξεις σε μελέτες τοξικότητας επανειλημμένων δόσεων.

3.Οι μελέτες, όσον αφορά σαφώς γονιδιοτοξικές ενώσεις, δεν είναι απαραίτητες, δεδομένου ότι θεωρούνται καρκινογόνες για όλα τα είδη, πράγμα που συνεπάγεται κίνδυνο για τον άνθρωπο. Αν ένα τέτοιο φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για χρόνια χορήγηση σε ανθρώπους, μπορεί να είναι απαραίτητη χρόνια μελέτη για την ανίχνευση πρώιμων ογκογεννητικών ογκογενετικών επιδράσεων.

ε) -Τοξικότητα κατά την αναπαραγωγή και ανάπτυξη.

Διερευνάται η πιθανή παρεμπόδιση των αναπαραγωγικών λειτουργιών των αρρένων ή των θηλέων καθώς και τα επιβλαβή αποτελέσματα για τους απογόνους, με κατάλληλες δοκιμασίες.

Οι δοκιμασίες αυτές περιλαμβάνουν τις μελέτες επιδράσεων στην αναπαραγωγική λειτουργία ενήλικων αρρένων ή θηλέων, μελέτες των τοξικών και τερατογόνων επιδράσεων σε όλες τις βαθμίδες ανάπτυξης από τη σύλληψη μέχρι τη σεξουαλική ωριμότητα καθώς και λανθάνοντα αποτελέσματα, όταν το υπό εξέταση φαρμακευτικό προϊόν χορηγείται σε θήλεα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Η παράλειψη αυτών των δοκιμασιών να τεκμηριώνονται δεόντως.

Ανάλογα με την ενδεικνυόμενη χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος, ενδέχεται να απαιτούνται συμπληρωματικές μελέτες που καλύπτουν την ανάπτυξη όταν χορηγείται το φαρμακευτικό προϊόν στους απογόνους.

Οι μελέτες εμβρυϊκής τοξικότητας πρέπει να διενεργούνται κανονικά σε δύο είδη θηλαστικών, ένα από τα οποία δεν πρέπει να είναι τρωκτικό. Οι περιγεννητικές και μεταγεννητικές μελέτες διενεργούνται σε ένα τουλάχιστον είδος. Αν ο μεταβολισμός ενός φαρμακευτικού προϊόντος σε ένα συγκεκριμένο είδος είναι γνωστό ότι είναι παρόμοιος με εκείνο του ανθρώπου, είναι επιθυμητό να περιλαμβάνεται το είδος αυτό.Είναι επίσης επιθυμητό το ένα από αυτά τα είδη να είναι το ίδιο με εκείνο που χρησιμοποιήθηκε στις μελέτες τοξικότητας επανειλημμένων δόσεων.

Κατά τον καθορισμό του σχεδιασμού των μελετών λαμβάνεται υπόψη το επίπεδο των επιστημονικών γνώσεων κατά το χρόνο της κατάθεσης της αίτησης.

στ) - Τοπική ανοχή.

Σκοπός των μελετών τοπικής ανοχής είναι να διευκρινιστεί εάν τα φαρμακευτικά προϊόντα (τόσο οι δραστικές ουσίες όσο και τα έκδοχα) γίνονται ανεκτά σε διάφορα σημεία του σώματος, που μπορούν να έρθουν σε επαφή με το φαρμακευτικό προϊόν κατά τη χορήγησή του σε κλινική χρήση. Η στρατηγική δοκιμασίας πρέπει να είναι τέτοια ώστε τυχόν μηχανικά αποτελέσματα της χορήγησης ή καθαρά φυσικοχημικές δράσεις του προϊόντος να μπορούν να διακριθούν από τις τοξικολογικές ή τις φαρμακοδυναμικές δράσεις.

Οι δοκιμασίες τοπικής ανοχής διενεργούνται με το σκεύασμα που αναπτύσσεται για ανθρώπινη χρήση, χρησιμοποιώντας το μέσο ή/και τα έκδοχα για τη χορήγηση στην ομάδα ελέγχου. Όπου είναι απαραίτητο, συμπεριλαμβάνονται θετικοί έλεγχοι/ουσίες αναφοράς.

Ο σχεδιασμός των δοκιμασιών τοπικής ανοχής (επιλογή είδους, διάρκεια, συχνότητα και οδός χορήγησης, δόσεις) εξαρτάται από το προς διερεύνηση πρόβλημα και τις προτεινόμενες συνθήκες χορήγησης σε κλινική χρήση. Διενεργείται αναστρεψιμότητα των τοπικών κακώσεων, όπου αυτό είναι δυνατόν.

Οι μελέτες σε ζώα μπορούν να υποκατασταθούν από επικυρωμένες δοκιμασίες in vitro με την προϋπόθεση ότι τα αποτελέσματα των δοκιμασιών έχουν συγκρίσιμη ποιότητα και χρησιμότητα για τους σκοπούς της αξιολόγησης ασφαλείας.

Για χημικές ουσίες που εφαρμόζονται στο δέρμα (π.χ. δερματικής, πρωκτικής, κολπικής χρήσης) αξιολογείται η πιθανότητα ευαισθητοποίησης σε ένα τουλάχιστον από τα συστήματα δοκιμασιών που είναι διαθέσιμα σήμερα (δοκιμασία ινδικού χοιριδίου ή δοκιμασία τοπικού λεμφαδένα).

5. ΕΝΟΤΗΤΑ 5: ΕΚΘΕΣΕΙΣ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ

5.1. Μορφότυπος και παρουσίαση

Το γενικό περίγραμμα της Ενότητας 5 έχει ως εξής:

- Περιεχόμενα για τις εκθέσεις κλινικών μελετών υπό μορφή πίνακα
- Παράθεση όλων των κλινικών μελετών υπό μορφή πίνακα
- Εκθέσεις κλινικών μελετών
- Εκθέσεις βιοφαρμακευτικών μελετών.
- Εκθέσεις μελετών βιοδιαθεσιμότητας
- Εκθέσεις συγκριτικών μελετών βιοδιαθεσιμότητας και βιο-ισοδυναμίας
- Έκθεση μελέτης συσχέτισης in vitro - in vivo
- Εκθέσεις βιοαναλυτικών και αναλυτικών μεθόδων
- Εκθέσεις μελετών που αφορούν τη φαρμακοκινητική χρησιμοποιώντας ανθρώπινα βιοϋλικά
- Εκθέσεις μελετών δέσμευσης πρωτεϊνών πλάσματος
- Εκθέσεις μελετών ηπατικού μεταβολισμού και αλληλεπίδρασης
- Εκθέσεις μελετών που χρησιμοποιούν άλλα ανθρώπινα βιολογικά συστήματα
- Εκθέσεις ανθρώπινων φαρμακοκινητικών μελετών.
- Εκθέσεις μελετών φαρμακοκινητικής και αρχικής ανεκτικότητας σε υγιή άτομα
- Εκθέσεις μελετών φαρμακοκινητικής και αρχικής ανεκτικότητας σε ασθενείς
- Εκθέσεις μελετών φαρμακοκινητικής ενδογενών παραγόντων
- Εκθέσεις μελετών φαρμακοκινητικής εξωγενών παραγόντων
- Εκθέσεις μελετών φαρμακοκινητικής πληθυσμού
- Εκθέσεις μελετών φαρμακοδυναμικής που διενεργούνται στον άνθρωπο.
- Εκθέσεις μελετών φαρμακοδυναμικής και μελετών φαρμακοκινητικής/ φαρμακοδυναμικής σε υγιή άτομα
- Εκθέσεις μελετών φαρμακοδυναμικής και μελετών φαρμακοκινητικής/ φαρμακοδυναμικής σε ασθενείς
- Εκθέσεις μελετών αποτελεσματικότητας και ασφαλείας.
- Εκθέσεις των ελεγχόμενων κλινικών μελετών που αφορούν την υποστηριζόμενη ένδειξη.
- Εκθέσεις των μη ελεγχόμενων κλινικών μελετών.
- Εκθέσεις αναλύσεων δεδομένων από περισσότερες της μιας μελέτης συμπεριλαμβανομένων τυχόν επίσημων ενοποιημένων αναλύσεων, μετα-αναλύσεων και αναλύσεων γεφύρωσης.
- Λοιπές εκθέσεις μελετών.
- Εκθέσεις σχετικά με την εμπειρία μετά την κυκλοφορία.
- Βιβλιογραφικές παραπομπές.

5.2. Περιεχόμενο: βασικές αρχές και απαιτήσεις

Δίδεται ιδιαίτερη προσοχή στα ακόλουθα επιλεγμένα στοιχεία:

α) - Τα κλινικά πληροφοριακά στοιχεία που παρέχονται δυνάμει του άρθρου 3 παράγραφος 2 στοιχείο η) της κοινής υπουργικής απόφασης Α6α/9392/91/1992 πρέπει να καθιστούν δυνατή τη διαμόρφωση επαρκώς θεμελιωμένης και επιστημονικά έγκυρης γνώμης σχετικά με το εάν το φαρμακευτικό προϊόν πληροί τα κριτήρια που διέπουν τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας. Κατά συνέπεια, ουσιαστικής σημασίας απαίτηση είναι να κοινοποιούνται τα αποτελέσματα όλων των κλινικών δοκιμών, τόσο τα ευνοϊκά όσο και τα δυσμενή.

β) - Πριν από τις κλινικές δοκιμές διενεργούνται πάντοτε κατάλληλες φαρμακολογικές και τοξικολογικές δοκιμές σε ζώα, σύμφωνα με τις απαιτήσεις της Ενότητας 4 του παρόντος παραρτήματος. Ο ερευνητής ενημερώνεται σχετικά με τα συμπεράσματα των φαρμακολογικών και τοξικολογικών μελετών και, κατά συνέπεια, ο αιτών του διαθέτει τουλάχιστον το φυλλάδιο του ερευνητή, το οποίο περιλαμβάνει όλες τις σχετικές πληροφορίες που είναι γνωστές πριν από την έναρξη μιας κλινικής μελέτης, συμπεριλαμβανομένων των χημικών, φαρμακευτικών και βιολογικών δεδομένων, τοξικολογικών, φαρμακοκινητικών και φαρμακοδυναμικών δεδομένων σε ζώα και τα αποτελέσματα προηγούμενων κλινικών μελετών, με επαρκή δεδομένα που να αιτιολογούν το είδος, την κλίμακα και τη διάρκεια της προτεινόμενης μελέτης. Οι πλήρεις φαρμακολογικές και τοξικολογικές εκθέσεις παρέχονται εφόσον ζητηθούν. Για τα υλικά ανθρώπινης ή ζωικής προέλευσης, χρησιμοποιούνται όλα τα διαθέσιμα μέσα για να αποφευχθεί η μετάδοση μολυσματικών παραγόντων πριν από την έναρξη της μελέτης.

γ) - Οι κάτοχοι αδειών κυκλοφορίας μεριμνούν για τη διατήρηση των βασικών εγγράφων των κλινικών μελετών (περιλαμβανομένων των εντύπων αναφοράς μεμονωμένου περιστατικού) εκτός από τα ιατρικά αρχεία των υποκειμένων, που τηρούνται από τους νόμιμους κατόχους των δεδομένων:

- για 15 τουλάχιστον έτη μετά την ολοκλήρωση ή τη διακοπή της μελέτης,

- ή για δύο τουλάχιστον έτη μετά τη χορήγηση της τελευταίας άδειας κυκλοφορίας στην Ευρωπαϊκή Ένωση καθώς επίσης όταν δεν υπάρχουν εκκρεμείς ή προβλεπόμενες αιτήσεις για άδεια κυκλοφορίας στην Ευρωπαϊκή Ένωση,

- ή για δύο τουλάχιστον έτη μετά την επίσημη διακοπή της κλινικής ανάπτυξης του υπό έρευνα προϊόντος.

Τα ιατρικά αρχεία των ατόμων τηρούνται από το νοσοκομείο, το ίδρυμα ή το ιδιωτικό ιατρείο σύμφωνα με την ισχύουσα νομοθεσία και σύμφωνα με τη μέγιστη επιτρεπόμενη χρονική περίοδο.

Εντούτοις, τα έγγραφα μπορεί να διατηρούνται για μεγαλύτερη χρονική περίοδο, εάν αυτό απαιτείται από τις ισχύουσες κανονιστικές απαιτήσεις ή μετά από συμφωνία με τον χορηγό. Ο χορηγός είναι υπεύθυνος να πληροφορεί το νοσοκομείο, το ίδρυμα ή το ιδιωτικό ιατρείο σχετικά με το χρονικό σημείο πέραν του οποίου δεν απαιτείται πλέον να διατηρούνται τα έγγραφα αυτά.

Ο χορηγός ή άλλος νόμιμος κάτοχος των δεδομένων διατηρεί όλα τα άλλα έγγραφα τα σχετικά με την δοκιμή εφόσον χορηγηθεί άδεια στο προϊόν. Τα έγγραφα αυτά περιλαμβάνουν τα εξής: το πρωτόκολλο που περιλαμβάνει το σκεπτικό, τους στόχους και το στατιστικό σχεδιασμό και μεθοδολογία της μελέτης, με τις συνθήκες υπό τις οποίες διενεργείται και διαχειρίζεται και πληροφορίες για το υπό έρευνα προϊόν, το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς ή/και το εικονικό φάρμακο που χρησιμοποιήθηκε, τις τυποποιημένες λειτουργικές διαδικασίες, όλες τις γραπτές γνώμες σχετικά με το πρωτόκολλο και τις διαδικασίες, το εγχειρίδιο του ερευνητή, έντυπα αναφοράς περιστατικών για κάθε άτομο που συμμετέχει στη μελέτη, την τελική έκθεση, πιστοποιητικό(ά) ελέγχου, αν υπάρχουν. Η τελική έκθεση τηρείται από τον χορηγό ή τον μετέπειτα νόμιμο κάτοχο, για 5 έτη από τότε που το φαρμακευτικό προϊόν δεν διαθέτει πλέον άδεια.

Επιπλέον, για τις δοκιμές που διενεργούνται εντός της Ευρωπαϊκής Ένωσης,ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας λαμβάνει ενδεχόμενα συμπληρωματικά μέτρα για την αρχειοθέτηση της τεκμηρίωσης σύμφωνα με τις διατάξεις της κοινής υπουργικής απόφασης ΔΥΓ3/18929/2003 (ΦΕΚ Β΄ 1973) και των αναλυτικών κατευθυντήριων γραμμών.

Κάθε μεταβολή της ιδιοκτησίας των δεδομένων τεκμηριώνεται.

Όλα τα δεδομένα και τα έγγραφα προσκομίζονται,εάν τούτο ζητηθεί από τον Ε.Ο.Φ.

δ) - Τα πληροφοριακά στοιχεία για κάθε κλινική δοκιμή περιέχουν επαρκείς λεπτομέρειες ώστε να επιτρέπουν τη διαμόρφωση αντικειμενικής κρίσης,όπως:

- το πρωτόκολλο, όπου περιλαμβάνεται το σκεπτικό, οι στόχοι και ο στατιστικός σχεδιασμός και η μεθοδολογία της μελέτης, με τους όρους υπό τους οποίους πραγματοποιείται η εκτέλεση και η διαχείριση, και λεπτομέρειες για το υπό έρευνα φαρμακευτικό προϊόν που χρησιμοποιείται.

- πιστοποιητικό(ά) ελέγχου, εάν υπάρχουν

- κατάλογο του ερευνητή (των ερευνητών).Κάθε ερευνητής γνωστοποιεί το όνομα, τη διεύθυνση, τους διορισμούς, τα προσόντα και τα κλινικά καθήκοντά του, δηλώνει πού διενεργήθηκε η μελέτη και συγκεντρώνει τις πληροφορίες σχετικά με κάθε ασθένεια ξεχωριστά, όπου περιλαμβάνονται έντυπα περιπτωσιολογικής έκθεσης για κάθε υποκείμενο δοκιμών

- τελική έκθεση υπογεγραμμένη από τον ερευνητή και, για πολυκεντρικές δοκιμές, από όλους τους ερευνητές ή τον συντονιστή (κύριο) ερευνητή.

ε) - Τα προαναφερθέντα πληροφοριακά στοιχεία των κλινικών μελετών διαβιβάζονται στον ΕΟΦ. Εντούτοις, μετά από συμφωνία με τον ΕΟΦ, ο αιτών μπορεί να παραλείψει μέρος των πληροφοριών αυτών. Η πλήρης τεκμηρίωση παρέχεται αμέσως, εφόσον ζητηθεί.

Ο ερευνητής, στα συμπεράσματά του σχετικά με τα πειραματικά ευρύματα, εκφράζει τη γνώμη του σχετικά με την ασφάλεια του προϊόντος υπό κανονικές συνθήκες χρήσης, την ανεκτικότητά του, την αποτελεσματικότητά του και κάθε χρήσιμη πληροφορία που αφορά ενδείξεις και αντενδείξεις, δοσολογία και μέση διάρκεια της αγωγής καθώς και τυχόν ιδιαίτερες προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται κατά τη διάρκεια της αγωγής και τα κλινικά συμπτώματα μετά από χορήγηση υπερδόσεων. Στην έκθεση σχετικά με τα αποτελέσματα μιας πολυκεντρικής μελέτης, ο κύριος ερευνητής, στα συμπεράσματά του, εκφράζει γνώμη σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του υπό διερεύνηση φαρμακευτικού προϊόντος εξ ονόματος όλων των κέντρων.

στ) - Οι κλινικές παρατηρήσεις συνοψίζονται για κάθε δοκιμή και περιλαμβάνουν τα εξής:

1) Τον αριθμό και το φύλο των ατόμων που έλαβαν την αγωγή.

2) Την επιλογή και την ηλικιακή κατανομή των ομάδων ασθενών που ερευνώνται και τις συγκριτικές δοκιμές.

3) Τον αριθμό των ασθενών που αποχώρησαν πρόωρα από τις δοκιμές και τους λόγους αυτής της αποχώρησης.

4) Όταν διεξήχθησαν ελεγχόμενες δοκιμές υπό τις ανωτέρω συνθήκες, εάν στην ομάδα ελέγχου:

- δεν χορηγήθηκε αγωγή
- χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο
- χορηγήθηκε άλλο φαρμακευτικό προϊόν με γνωστό αποτέλεσμα
- χορηγήθηκε άλλη αγωγή, εκτός από θεραπεία με χρήση φαρμακευτικών προϊόντων

5) Τη συχνότητα των παρατηρηθεισών ανεπιθύμητων ενεργειών

6) Πληροφορίες σχετικά με ασθενείς που ενδεχομένως αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο, π.χ. ηλικιωμένα άτομα, παιδιά, γυναίκες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή της εμμηνορυσίας, ή που χρειάζονται ιδιαίτερη προσοχή λόγω της φυσιολογικής ή παθολογικής κατάστασής τους.

7) Παραμέτρους ή κριτήρια αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας και τα αποτελέσματα με βάση τις παραμέτρους αυτές.

8) Στατιστική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων όταν αυτό είναι απαραίτητο λόγω του σχεδιασμού των δοκιμών και των σχετικών μεταβλητών παραγόντων.

ζ) - Επιπλέον, ο ερευνητής αναφέρει πάντοτε τις παρατηρήσεις του σχετικά με τα εξής:

1) Τυχόν σημεία εθισμού, εξάρτησης ή δυσκολίας διακοπής της λήψης του φαρμακευτικού προϊόντος εκ μέρους των ασθενών.

2) Τυχόν αλληλεπιδράσεις που παρατηρήθηκαν με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που χορηγούνται ταυτόχρονα.

3) Τα κριτήρια που καθορίζουν τον αποκλεισμό ορισμένων ασθενών από τις δοκιμές.

4) Τυχόν θανάτους που σημειώθηκαν κατά τη διάρκεια της δοκιμής ή κατά την περίοδο παρακολούθησης.

η) - Τα πληροφοριακά στοιχεία σχετικά με έναν νέο συνδυασμό φαρμακευτικών ουσιών είναι τα ίδια με εκείνα που απαιτούνται για νέα φαρμακευτικά προϊόντα και πρέπει να τεκμηριώνουν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού.

θ) - Η ολική ή μερική παράλειψη δεδομένων αιτιολογείται. Εάν εμφανιστούν απροσδόκητα αποτελέσματα κατά τη διάρκεια των δοκιμών, συμπληρωματικές προκλινικές τοξικολογικές και φαρμακολογικές δοκιμές πρέπει να διεξάγονται και να επανεξετάζονται.

ι) - Εάν το φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για μακροχρόνια χορήγηση, παρέχονται πληροφοριακά στοιχεία για τυχόν τροποποίηση της φαρμακολογικής δράσης μετά από επανειλημμένη χορήγηση, καθώς και τον καθορισμό μακροχρόνιας δοσολογίας.

5.2.1. Εκθέσεις βιοφαρμακευτικών μελετών

Παρέχονται εκθέσεις μελετών βιοδιαθεσιμότητας, συγκριτικής βιοδιαθεσιμότητας, εκθέσεις μελετών βιο-ισοδυναμίας, εκθέσεις μελέτης συσχέτισης in vitro και in vivo και οι βιοαναλυτικές και αναλυτικές μέθοδοι.

Επιπλέον, διενεργείται αξιολόγηση της βιοδιαθεσιμότητας όταν είναι απαραίτητο για να αποδειχθεί η βιο-ισοδυναμία των φαρμακευτικών προϊόντων που αναφέρονται στο άρθρο 3 παράγραφος 2 σημείο η) υπό 1-3 της υπ' αριθμ. Α6α/ 9392/91/1992 κοινής υπουργικής απόφασης.

5.2.2. Εκθέσεις μελετών σχετικά με φαρμακοκινητική με χρήση ανθρώπινων βιολογικών συστημάτων

Για τους σκοπούς του παρόντος παραρτήματος, ανθρώπινα βιολογικά συστήματα σημαίνουν οποιεσδήποτε πρωτεΐνες, κύτταρα, ιστοί και συναφή υλικά που προέρχονται από ανθρώπινες πηγές και τα οποία χρησιμοποιούνται in vitro ή ex vivo για την αξιολόγηση των φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων των φαρμακευτικών ουσιών.

Στο πλαίσιο αυτό, παρέχονται εκθέσεις της μελέτης πρωτεϊνοδέσμευσης στο πλάσμα, των μελετών ηπατικού μεταβολισμού και αλληλεπίδρασης δραστικών ουσιών και μελέτες που χρησιμοποιούν άλλα ανθρώπινα βιολογικά συστήματα.

5.2.3. Εκθέσεις φαρμακοκινητικών μελετών σε ανθρώπους

α) - Περιγράφονται τα ακόλουθα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά:

- απορρόφηση (ρυθμός και έκταση),
- κατανομή
- μεταβολισμός,
- απέκκριση

Περιγράφονται τα κλινικώς σημαντικά χαρακτηριστικά όπου περιλαμβάνονται οι συνέπειες των κινητικών δεδομένων για το δοσολογικό σχήμα ιδιαίτερα για τους ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο, και οι διαφορές μεταξύ ανθρώπου και ζωικών ειδών που χρησιμοποιούνται στις προκλινικές μελέτες.

Επιπλέον των τυποποιημένων φαρμακοκινητικών μελετών πολλαπλού δείγματος, οι αναλύσεις φαρμακοκινητικής πληθυσμού με βάση αραιή δειγματοληψία κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών μπορούν επίσης να καλύπτουν ζητήματα σχετικά με τις συμβολές ενδογενών και εξωγενών παραγόντων στη μεταβλητότητα της σχέσης δόσης - φαρμακοκινητικής-ανταπόκρισης. Υποβάλλονται εκθέσεις για φαρμακοκινητικές μελέτες και μελέτες αρχικής ανεκτικότητας σε υγιή άτομα και σε ασθενείς, εκθέσεις φαρμακοκινητικών μελετών για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων ενδογενών και εξωγενών παραγόντων, και εκθέσεις φαρμακοκινητικών μελετών πληθυσμού.

β) - Εάν το φαρμακευτικό προϊόν πρόκειται κανονικά να χορηγείται ταυτόχρονα με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, παρέχονται πληροφοριακά στοιχεία σχετικά με τις δοκιμές κοινής χορήγησης που διενεργήθηκαν για να αποδειχθεί η πιθανή μεταβολή της φαρμακολογικής δράσης.

Διερευνώνται οι φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της δραστικής ουσίας και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων ή ουσιών.

5.2.4. Εκθέσεις φαρμακοδυναμικών μελετών σε ανθρώπους

α) - Παρουσιάζεται η φαρμακοδυναμική δράση συσχετισμένη με την αποτελεσματικότητα, όπου περιλαμβάνονται τα εξής:

- η σχέση δόσης - ανταπόκρισης και η χρονική της διάρκεια
- η αιτιολόγηση της δοσολογίας και των συνθηκών χορήγησης,
- ο τρόπος δράσης, αν είναι δυνατόν.

Περιγράφεται η φαρμακοδυναμική δράση που δεν σχετίζεται με την αποτελεσματικότητα.

Η επίδειξη των φαρμακοδυναμικών αποτελεσμάτων σε ανθρώπους δεν επαρκεί αφ'εαυτής για την αιτιολόγηση των συμπερασμάτων όσον αφορά κάποιο ιδιαίτερο δυνητικό θεραπευτικό αποτέλεσμα.

β) - Εάν το φαρμακευτικό προϊόν πρόκειται κανονικά να χορηγείται ταυτόχρονα με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, παρέχονται πληροφοριακά στοιχεία σχετικά με τις δοκιμές κοινής χορήγησης που διενεργήθηκαν για να επιδειχθεί η πιθανή μεταβολή της φαρμακολογικής δράσης.

Διερευνώνται οι φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της δραστικής ουσίας και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων ή ουσιών.

5.2.5. Εκθέσεις των μελετών αποτελεσματικότητας και ασφαλείας

5.2.5.1. Εκθέσεις των ελεγχομένων κλινικών μελετών των σχετικών με την υποστηριζόμενη ένδειξη

Γενικά, οι κλινικές δοκιμές πρέπει κατά το δυνατόν να διεξάγονται ως "ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές", να είναι τυχαιοποιημένες και κατά περίπτωση συγκριτικές με εικονικό φάρμακο και με ένα καθιερωμένο φαρμακευτικό προϊόν με αποδεδειγμένη θεραπευτική αξία. Κάθε άλλος σχεδιασμός πρέπει να αιτιολογείται. Η αγωγή των ομάδων ελέγχου πρέπει να διαφέρει από τη μία περίπτωση στην άλλη και πρέπει επίσης να εξαρτάται από ζητήματα δεοντολογίας και το θεραπευτικό τομέα.Ετσι μπορεί, σε ορισμένες περιπτώσεις, να είναι πιο κατάλληλη η σύγκριση της αποτελεσματικότητας ενός νέου φαρμακευτικού προϊόντος με την αποτελεσματικότητα ενός καθιερωμένου φαρμακευτικού προϊόντος αποδεδειγμένης θεραπευτικής αξίας και όχι με το αποτέλεσμα ενός εικονικού φαρμάκου.

(1) Όσον το δυνατόν περισσότερο, και ιδιαίτερα σε δοκιμές στις οποίες το αποτέλεσμα του προϊόντος δεν μπορεί να μετρηθεί αντικειμενικά, λαμβάνονται μέτρα για την αποφυγή της μεροληψίας, συμπεριλαμβανομένων μεθόδων τυχαιοποίησης και τυφλοποίησης.

(2) Το πρωτόκολλο της μελέτης περιλαμβάνει διεξοδική περιγραφή των στατιστικών μεθόδων που θα χρησιμοποιηθούν, τον αριθμό και τους λόγους ένταξης των ασθενών (όπου περιλαμβάνονται υπολογισμοί της ισχύος της δοκιμής), το επίπεδο σημαντικότητας που θα χρησιμοποιηθεί και μια περιγραφή της στατιστικής μονάδας. Τα μέτρα που λαμβάνονται για την αποφυγή μεροληψίας, ιδίως οι

μέθοδοι τυχαιοποίησης, τεκμηριώνονται. Η ένταξη μεγάλου αριθμού ατόμων σε μια μελέτη δεν πρέπει να θεωρείται ως επαρκές υποκατάστατο για μια σωστά ελεγχόμενη δοκιμή.

Η ανασκόπηση των δεδομένων γίνεται λαμβανομένων υπόψη των κατευθυντήριων γραμμών που δημοσιεύει η Επιτροπή, με ιδιαίτερη προσοχή σε συμβάντα που έχουν ως αποτέλεσμα την αλλαγή της δόσης ή την ανάγκη ταυτόχρονης χορήγησης άλλου φαρμάκου, σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα, συμβάντα που οδήγησαν σε αποχώρηση και θανάτους. Ολοι οι ασθενείς ή οι ομάδες ασθενών που αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο επισημαίνονται, δίνεται δε ιδιαίτερη προσοχή σε δυνητικά ευπαθείς ασθενείς που ενδεχομένως υπάρχουν σε μικρούς αριθμούς, π.χ. παιδιά, έγκυες γυναίκες, ευπαθείς ηλικιωμένοι, άτομα με σημαντικές ανωμαλίες μεταβολισμού ή της απέκκρισης κτλ. Περιγράφονται οι συνέπειες της αξιολόγησης ασφαλείας για τις πιθανές χρήσεις του φαρμακευτικού προϊόντος.

5.2.5.2. Εκθέσεις μελετών για μη ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, εκθέσεις αναλύσεων δεδομένων από περισσότερες από μια μελέτες και άλλες εκθέσεις κλινικών μελετών.

Οι εκθέσεις αυτές πρέπει να υποβάλλονται.

5.2.6. Εκθέσεις για την εμπειρία μετά την κυκλοφορία

Αν το φαρμακευτικό προϊόν έχει ήδη άδεια κυκλοφορίας σε τρίτες χώρες, παρέχονται πληροφορίες για τις ανεπιθύμητες ενέργειες του σχετικού φαρμακευτικού προϊόντος και φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν την ίδια δραστική ουσία, σε σχέση με τους ρυθμούς χρησιμοποίησης αν είναι δυνατόν.

5.2.7. Έντυπα αναφοράς περιστατικών και κατάλογοι των επιμέρους ασθενών

Όταν υποβάλλονται σύμφωνα με τη σχετική κατευθυντήρια γραμμή που έχει δημοσιεύσει ο Οργανισμός, τα έντυπα αναφοράς περιστατικών και οι κατάλογοι των δεδομένων του κάθε ασθενούς χωριστά, παρέχονται και υποβάλλονται με την ίδια σειρά με τις εκθέσεις κλινικών μελετών και αριθμούνται ανά μελέτη.

ΜΕΡΟΣ ΙΙ:
ΕΙΔΙΚΟΙ ΦΑΚΕΛΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ - ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΕΣ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ

Ορισμένα φαρμακευτικά προϊόντα έχουν τέτοια ειδικά χαρακτηριστικά, ώστε να είναι δυνατόν να αναπροσαρμοστούν οι απαιτήσεις του φακέλου αίτησης άδειας κυκλοφορίας όπως ορίζονται στο Μέρος Ι του παρόντος παραρτήματος. Για να καλυφθούν αυτές οι ειδικές περιπτώσεις, οι ενδιαφερόμενοι πρέπει να ακολουθήσουν μια κατάλληλη και προσαρμοσμένη παρουσίαση του φακέλου.

1. ΚΑΘΙΕΡΩΜΕΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΧΡΗΣΗ

Για τα φαρμακευτικά προϊόντα των οποίων η δραστική ουσία ή ουσίες έχει/έχουν "καθιερωμένη ιατρική χρήση" όπως αναφέρεται στο άρθρο 3 παράγραφος 2 σημείο θ) υπό 2) της κοινής υπουργικής απόφασης Α6α/9392/91/1992, με αναγνωρισμένη αποτελεσματικότητα και αποδεκτό επίπεδο ασφαλείας, ισχύουν οι ακόλουθοι ειδικοί κανόνες.

Ο αιτών υποβάλλει τις Ενότητες 1, 2 και 3 όπως περιγράφεται στο μέρος Ι του παρόντος Παραρτήματος.

Για τις Ενότητες 4 και 5, μια αναλυτική επιστημονική βιβλιογραφία καλύπτει τα μη κλινικά και τα κλινικά χαρακτηριστικά.

Οι ακόλουθοι ειδικοί κανόνες ισχύουν για την τεκμηρίωση της καθιερωμένης ιατρικής χρήσης:

α) - Οι παράγοντες που λαμβάνονται υπόψη για να τεκμηριωθεί η καθιερωμένη ιατρική χρήση των συστατικών των φαρμακευτικών προϊόντων είναι οι εξής:

- ο χρόνος κατά τον οποίο χρησιμοποιείται μια ουσία,
- ποσοτικές πτυχές της χρήσης της ουσίας,
- ο βαθμός επιστημονικού ενδιαφέροντος για τη χρήση της ουσίας (που αντικατοπτρίζεται στη δημοσιευμένη επιστημονική βιβλιογραφία) και
- η συνοχή των επιστημονικών αξιολογήσεων.

Επομένως, μπορεί να χρειάζονται διαφορετικές χρονικές περίοδοι για τη επιβεβαίωση της καθιερωμένης χρήσης διαφορετικών ουσιών. Σε κάθε περίπτωση, εν τούτοις, ο χρόνος που απαιτείται για την επιβεβαίωση της καθιερωμένης ιατρικής χρήσης ενός συστατικού ενός φαρμακευτικού προϊόντος δεν μπορεί να είναι μικρότερη από μια δεκαετία από την πρώτη συστηματική και τεκμηριωμένη χρήση της ουσίας αυτής ως φαρμακευτικού προϊόντος στην Κοινότητα.

β) - Η τεκμηρίωση που υποβάλλει ο αιτών καλύπτει όλες τις πτυχές της αξιολόγησης ασφαλείας ή/και αποτελεσματικότητας και περιλαμβάνει ή αναφέρεται σε μια ανασκόπηση της σχετικής βιβλιογραφίας, λαμβάνοντας υπόψη μελέτες πριν και μετά την κυκλοφορία και δημοσιευμένη επιστημονική βιβλιογραφία που αφορά την εμπειρία με τη μορφή επιδημιολογικών μελετών και, ιδιαίτερα, συγκριτικών επιδημιολογικών μελετών. Κοινοποιούνται όλα τα έγγραφα τόσο με ευνοϊκό όσο και με δυσμενές περιεχόμενο. Όσον αφορά τις διατάξεις για την "καθιερωμένη ιατρική χρήση" είναι ιδιαίτερα σημαντικό να καταστεί σαφές ότι οι "βιβλιογραφικές παραπομπές" σε άλλες πηγές στοιχείων (μελέτες μετά την έναρξη της κυκλοφορίας, επιδημιολογικές μελέτες, κτλ.), και όχι μόνο τα δεδομένα τα σχετικά με δοκιμές και δοκιμασίες, μπορούν να χρησιμεύσουν ως έγκυρα αποδεικτικά στοιχεία της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας ενός προϊόντος εάν μια αίτηση εξηγεί και αιτιολογεί ικανοποιητικά τη χρήση αυτών των πηγών πληροφοριών.

γ) - Ιδιαίτερη προσοχή δίνεται σε τυχόν ελλείπουσες πληροφορίες. Πρέπει να αιτιολογείται ο ισχυρισμός της ύπαρξης αποδεκτού επιπέδου ασφάλειας και/ή αποτελεσματικότητας, ενώ κάποιες μελέτες έχουν παραλειφθεί.

δ) - Οι μη κλινικές ή/και κλινικές επισκοπήσεις εξηγούν την καταλληλότητα των δεδομένων που υποβάλλονται και τα οποία αφορούν ένα προϊόν διαφορετικό από το προϊόν που προορίζεται για κυκλοφορία. Διατυπώνεται κρίση σχετικά με το εάν το εξεταζόμενο προϊόν μπορεί να θεωρηθεί παρόμοιο με το προϊόν για το οποίο έχει υποβληθεί αίτηση άδειας κυκλοφορίας, παρά τις υπάρχουσες διαφορές.

ε) - Η εμπειρία μετά την κυκλοφορία όσον αφορά άλλα προϊόντα που περιέχουν τα ίδια συστατικά έχει ιδιαίτερη σημασία και οι αιτούντες θα πρέπει να δίνουν ιδιαίτερη έμφαση στο ζήτημα αυτό.

2. ΟΥΣΙΩΔΩΣ ΟΜΟΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ

α) - Οι αιτήσεις που βασίζονται στο άρθρο 3 παράγραφος 2 σημείο θ) υπό 1) της κοινής υπουργικής απόφασης Α6α/9392/91/1992 (ουσιαστικά παρεμφερή προϊόντα) περιέχουν τα δεδομένα που περιγράφονται στις Ενότητες 1, 2 και 3 του μέρους Ι του παρόντος Παραρτήματος με την προϋπόθεση ότι ο αιτών έχει εξασφαλίσει τη συγκατάθεση

του κατόχου της αρχικής άδειας κυκλοφορίας για παραπομπές στο περιεχόμενο των δικών του Ενοτήτων 4 και 5.

β) - Οι αιτήσεις που βασίζονται στο άρθρο 3 παράγραφος 2 σημείο θ) υπό 3) της κοινής υπουργικής απόφασης Α6α/9392/91/1992 (ουσιωδώς όμοια προϊόντα δηλαδή γενόσημα) περιέχουν τα δεδομένα που περιγράφονται στις Ενότητες 1, 2 και 3 του μέρους Ι του παρόντος παραρτήματος συνοδευόμενα από δεδομένα που αποδεικνύουν τη βιοδιαθεσιμότητα και τη βιο-ισοδυναμία με το αρχικό φαρμακευτικό προϊόν με την προϋπόθεση ότι το τελευταίο δεν είναι βιολογικό φαρμακευτικό προϊόν (βλέπε μέρος ΙΙ, 4 παρεμφερή βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα).

Για τα προϊόντα αυτά, οι μη κλινικές/κλινικές επισκοπήσεις/συνόψεις επικεντρώνονται ιδίως στα ακόλουθα στοιχεία:

- την αιτιολόγηση της υποστήριξης της ουσιώδους ομοιότητας.
- μια σύνοψη των προσμίξεων που περιέχονται σε παρτίδες της δραστικής ουσίας καθώς και του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος (και, όπου χρειάζεται, τα προϊόντα διάσπασης που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της αποθήκευσης) όπως προτείνονται για χρήση στο προϊόν που προορίζεται για κυκλοφορία μαζί με μια αξιολόγηση αυτών των προσμίξεων·
- αξιολόγηση των μελετών βιο-ισοδυναμίας ή αιτιολόγηση της μη διεξαγωγής μελετών σε σχέση με την κατευθυντήρια γραμμή για την "διερεύνηση της βιοδιαθεσιμότητας και της βιο-ισοδυναμίας"·
- ενημέρωση της δημοσιευμένης βιβλιογραφίας σχετικά με την ουσία και τη σημερινή εφαρμογή. Μπορεί να είναι αποδεκτή για το σκοπό αυτό η παραπομπή σε άρθρα δημοσιευμένα σε περιοδικά "αξιολόγησης ομότιμων εταίρων"
- οποιοσδήποτε ισχυρισμός στην Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος που δεν είναι γνωστός ή δεν τεκμαίρεται από τις ιδιότητες του φαρμακευτικού προϊόντος ή/και τη θεραπευτική ομάδα του πρέπει να συζητείται στις μη κλινικές/κλινικές επισκοπήσεις/συνόψεις και τεκμηριώνεται με δημοσιευμένη βιβλιογραφία ή/και συμπληρωματικές μελέτες.
- Κατά περίπτωση, συμπληρωματικά δεδομένα πρέπει να παρέχονται από τον αιτούντα για να αποδείξει ότι τεκμηριώνεται η ισοδυναμία των ιδιοτήτων ασφάλειας και αποτελεσματικότητας, όταν ισχυρίζεται ότι υπάρχει ουσιώδης ομοιότητα μεταξύ των διαφόρων αλάτων,εστέρων ή παραγώγων μιας εγκεκριμμένης δραστικής ουσίας.

3. ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΠΟΥ ΑΠΑΙΤΟΥΝΤΑΙ ΣΕ ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ

Όταν η δραστική ουσία ενός ουσιωδώς ομοίου φαρμακευτικού προϊόντος περιέχει την ίδια θεραπευτική ποσότητα με το αρχικό εγκεκριμένο προϊόν συνδεδεμένη με διαφορετικό άλας/εστέρα σύμπλοκο/παράγωγο παρέχονται αποδεικτικά στοιχεία ότι δεν υπάρχει αλλαγή της φαρμακοκινητικής του δραστικού τμήματος, της φαρμακοδυναμικής ή/και της τοξικότητας που θα μπορούσαν να μεταβάλουν τα χαρακτηριστικά ασφαλείας/αποτελεσματικότητας. Εάν δεν συμβαίνει αυτό, η σύνθεση αυτή θεωρείται νέα δραστική ουσία.

Όταν ένα φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για διαφορετική θεραπευτική χρήση ή παρουσιάζεται σε διαφορετική φαρμακευτική μορφή ή προορίζεται για χορήγηση από διαφορετικές οδούς ή σε διαφορετικές δόσεις ή με διαφορετική ποσολογία, παρέχονται τα αποτελέσματα των κατάλληλων τοξικολογικών και φαρμακολογικών δοκιμών ή/και των κλινικών δοκιμών.

4. ΠΑΡΕΜΦΕΡΗ/ΠΑΡΟΜΟΙΑ ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ

Οι διατάξεις του άρθρου 3 παράγραφος 2 σημείο θ) υπό 3) της κοινής υπουργικής απόφασης Α6α/9392/91/1992 ενδέχεται να μην είναι επαρκείς για τα βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα. Αν οι πληροφορίες που απαιτούνται στην περίπτωση των ουσιωδώς παρεμφερών /παρόμοιων προϊόντων (γενοσήμων) δεν επιτρέπει την τεκμηρίωση της παρεμφερούς/παρόμοιας φύσης δύο βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, παρέχονται συμπληρωματικά δεδομένα, και ιδίως, τα τοξικολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά.

Όταν ένα βιολογικό φαρμακευτικό προϊόν όπως ορίζεται στο μέρος Ι, παράγραφος 3.2 του παρόντος Παραρτήματος ΙΙ, που αναφέρεται σε ένα πρωτότυπο φαρμακευτικό προϊόν στο οποίο έχει χορηγηθεί άδεια κυκλοφορίας στην Κοινότητα, υποβάλλεται για άδεια κυκλοφορίας από ανεξάρτητο ενδιαφερόμενο μετά τη λήξη της περιόδου προστασίας των δεδομένων, εφαρμόζεται η ακόλουθη προσέγγιση.

Οι απαιτούμενες πληροφορίες δεν περιορίζονται στις Ενότητες 1, 2 και 3 (φαρμακευτικά, χημικά και βιολογικά δεδομένα), συμπληρωμένες από δεδομένα βιο-ισοδυναμίας και βιο-διαθεσιμότητας. Ο τύπος και ο όγκος των συμπληρωματικών συγκριτικών δεδομένων (δηλαδή τοξικολογικών και άλλων μη κλινικών και κατάλληλων κλινικών δεδομένων) καθορίζεται κατά περίπτωση σύμφωνα με τις σχετικές επιστημονικές κατευθυντήριες γραμμές.

Λόγω της ποικιλομορφίας των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, η ανάγκη συγκεκριμένων μελετών που προβλέπονται στις Ενότητες 4 και 5, απαιτείται από τον ΕΟΦ, αφού ληφθούν υπόψη τα ειδικά χαρακτηριστικά του κάθε επιμέρους φαρμακευτικού προϊόντος.

Οι εφαρμοστέες γενικές αρχές περιέχονται σε κατευθυντήρια γραμμή, που λαμβάνει υπόψη τα χαρακτηριστικά του σχετικού βιολογικού φαρμακευτικού προϊόντος, και εκδίδεται από τον Οργανισμό. Σε περίπτωση που το αρχικά εγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν έχει περισσότερες από μια ενδείξεις, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του φαρμακευτικού προϊόντος που υποστηρίζεται ότι είναι παρεμφερές/ παρόμοιο αιτιολογείται ή, αν είναι απαραίτητο, αποδεικνύεται ξεχωριστά για κάθε μια από τις υποστηριζόμενες ενδείξεις.

5. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΣΤΑΘΕΡΟΥ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΥ

Οι αιτήσεις με βάση το άρθρο 3 παράγραφος 2 σημείο θ) τελευταίο εδάφιο της υπ' αριθμ. Α6α/9392/91/1992 κοινής υπουργικής απόφασης αφορούν νέα φαρμακευτικά προϊόντα που αποτελούνται από δύο τουλάχιστον δραστικές ουσίες (η κάθε μια από τις οποίες μπορεί να είναι εγκεκριμένη ή όχι) που δεν έχουν εγκριθεί προηγουμένως ως φαρμακευτικά προϊόντα σταθερού συνδυασμού.

Για τις αιτήσεις αυτές υποβάλλεται πλήρης φάκελος (Ενότητες 1 έως 5) για το φαρμακευτικό προϊόν σταθερού συνδυασμού.

Όπου κρίνεται απαραίτητο ζητούνται πληροφορίες για τον τόπο παρασκευής και την αξιολόγηση της ασφάλειας των προσμίξεων.

6. ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ ΓΙΑ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΣΕ ΕΞΑΙΡΕΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΣΤΑΣΕΙΣ

Όταν, όπως προβλέπεται στο άρθρο 3 παρ. 9α της υπ' αριθμ. Α6α/9392/91/1992 κοινής υπουργικής απόφασης

όπως τροποποιήθηκε από την κοινή υπουργική απόφαση Υ6 α/3221/1995 (ΦΕΚ Β΄ 782), ο αιτών αποδεικνύει ότι δεν είναι σε θέση να υποβάλλει περιεκτικά δεδομένα για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια υπό κανονικές συνθήκες χρήσης, διότι:

- οι ενδείξεις για τις οποίες προορίζεται το εν λόγω προϊόν εμφανίζονται τόσο σπάνια ώστε δεν είναι εύλογο να αναμένεται ότι ο αιτών θα υποβάλει περιεκτικά στοιχεία, ή

- με το σημερινό επίπεδο επιστημονικών γνώσεων, δεν είναι δυνατόν να διατεθούν περιεκτικές πληροφορίες, ή

- η συλλογή τέτοιων πληροφοριών θα ήταν αντίθετη με τις γενικά αποδεκτές αρχές ιατρικής δεοντολογίας,

η άδεια κυκλοφορίας μπορεί να χορηγηθεί με την προϋπόθεση της εκπλήρωσης ορισμένων ειδικών υποχρεώσεων.

Οι υποχρεώσεις αυτές μπορούν να περιλαμβάνουν τα παρακάτω:

- ο υποψήφιος θα ολοκληρώσει ένα συγκεκριμένο πρόγραμμα μελετών σε μια χρονική περίοδο την οποία θα ορίσει ο Ε.Ο.Φ. και τα σχετικά αποτελέσματα θα αποτελέσουν τη βάση μιας επαναξιολόγησης των χαρακτηριστικών οφέλους / κινδύνου,

- το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να χορηγείται μόνο με ιατρική συνταγή και, σε ορισμένες περιπτώσεις, μόνο κάτω από αυστηρή ιατρική παρακολούθηση, πιθανώς σε νοσοκομείο και, στην περίπτωση ραδιοφαρμακευτικής ουσίας, από εξουσιοδοτημένο άτομο,

- το Φύλλο Οδηγιών και οι οποιεσδήποτε ιατρικές πληροφορίες θα εφιστούν την προσοχή των ιατρών στο γεγονός ότι τα διαθέσιμα πληροφοριακά στοιχεία σχετικά με το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν είναι προς το παρόν ανεπαρκή ως προς συγκεκριμένα σημεία.

7.ΜΙΚΤΕΣ ΑΙΤΗΣΕΙΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ως μικτές αιτήσεις άδειας κυκλοφορίας νοούνται οι φάκελοι αιτήσεων για άδεια κυκλοφορίας στους οποίους η Ενότητα 4 ή/και 5 αποτελείται από έναν συνδυασμό εκθέσεων περιορισμένων μη κλινικών ή/και κλινικών μελετών που διεξήγαγε ο αιτών και βιβλιογραφικών παραπομπών. Όλες οι άλλες Ενότητες είναι σύμφωνες με τη δομή που περιγράφεται στο μέρος Ι του παρόντος Παραρτήματος ΙΙ. Ο Ε.Ο.Φ. αποδέχεται την προτεινόμενη μορφή που υποβάλλεται από τον αιτούντα, κρίνοντας κατά περίπτωση.

ΜΕΡΟΣ ΙΙΙ:
ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ

Το παρόν μέρος ορίζει ειδικές απαιτήσεις σχετικά με τη φύση συγκεκριμένων φαρμακευτικών προϊόντων.

1. ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ

1.1.Φαρμακευτικά προϊόντα προερχόμενα από πλάσμα

Για τα φαρμακευτικά προϊόντα τα προερχόμενα από ανθρώπινο αίμα ή πλάσμα και κατά παρέκκλιση από τις διατάξεις της Ενότητας 3, οι απαιτήσεις του φακέλου που αναφέρονται στις "Πληροφορίες σχετικά με τα αρχικά υλικά και τις πρώτες ύλες" για τα αρχικά υλικά που παρασκευάζονται από ανθρώπινο αίμα/πλάσμα μπορούν να αντικατασταθούν από ένα Κύριο Αρχείο Πλάσματος πιστοποιημένο σύμφωνα με το παρόν μέρος.

α) - Αρχές

Για τους σκοπούς του παρόντος Παραρτήματος:

- Κύριος Φάκελλος Πλάσματος σημαίνει μια ανεξάρτητη τεκμηρίωση, ξεχωριστή από το φάκελο της άδειας κυκλοφορίας, η οποία παρέχει όλες τις σχετικές λεπτομερείς πληροφορίες για τα χαρακτηριστικά του συνολικού ανθρώπινου πλάσματος που χρησιμοποιείται ως αρχικό υλικό ή/και ως πρώτη ύλη για την παρασκευή υποκλασμάτων / ενδιάμεσων κλασμάτων, συστατικών του δραστικών ουσιών δραστικής (-ών) ουσίας (-ών), τα οποία αποτελούν μέρος φαρμακευτικών προϊόντων ή ιατρικών βοηθημάτων που αναφέρονται στην κοινή υπουργική απόφαση ΔΥ8δ/Γ.Π.οικ.2740/31/12/2001 (ΦΕΚ Β΄ 32/2002) για τροποποίηση της κοινής υπουργικής απόφασης ΔΥ7/οικ.2480/5.8.1994 (ΦΕΚ 679 Β΄ 1994) σχετικά με τα ιατρικά βοηθήματα που περιλαμβάνουν σταθερά παράγωγα του ανθρώπινου αίματος ή πλάσματος.

- Κάθε κέντρο ή εγκατάσταση κλασματοποίησης/επεξεργασίας ανθρώπινου πλάσματος συντάσσει και επικαιροποιεί το σύνολο των λεπτομερών σχετικών πληροφοριών που αναφέρονται στον Κύριο Φάκελλο Πλάσματος.

- Ο Κύριος Φάκελος Πλάσματος υποβάλλεται στον Οργανισμό ή στον ΕΟΦ από τον αιτούντα την άδεια κυκλοφορίας ή τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας. Όταν ο αιτών την άδεια κυκλοφορίας ή ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας δεν είναι το ίδιο πρόσωπο με τον κάτοχο του Κύριου Φακέλου Πλάσματος, ο Κύριος Φάκελος Πλάσματος διατίθεται στον αιτούντα ή τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας για υποβολή στον ΕΟΦ. Σε κάθε περίπτωση, ο αιτών ή ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας αναλαμβάνει την ευθύνη για το φαρμακευτικό προϊόν.

- Ο ΕΟΦ, κατά την αξιολόγηση της αίτησης άδειας κυκλοφορίας περιμένει την έκδοση πιστοποιητικού από τον Οργανισμό πριν αποφασίσει σχετικά με την αίτηση αυτή.

- Κάθε φάκελος άδειας κυκλοφορίας που περιέχει ένα συστατικό προερχόμενο από ανθρώπινο πλάσμα παραπέμπει στον Κύριο Φάκελλο Πλάσματος που αντιστοιχεί με το πλάσμα, το οποίο χρησιμοποιείται ως αρχικό υλικό/πρώτη ύλη.

β) - Περιεχόμενο

Σύμφωνα με τις διατάξεις του άρθρου 6 της κοινής υπουργικής απόφασης Δ6/οικ./3124/92 (ΦΕΚ 220 Β΄/1992), όπως τροποποιήθηκε με την Οδηγία 2002/98/ΕΚ, που αναφέρεται στις απαιτήσεις σχετικά με τους δότες και τον έλεγχο των προσφορών, ο Κύριος Φάκελλος Πλάσματος περιλαμβάνει πληροφορίες για το πλάσμα, που χρησιμοποιείται ως αρχικό υλικό/πρώτη ύλη, και συγκεκριμένα τα εξής :

(1) Προέλευση του πλάσματος

(i) Πληροφορίες για τα κέντρα ή τις εγκαταστάσεις στις οποίες πραγματοποιείται η συλλογή του αίματος/πλάσματος, συμπεριλαμβανομένης της επιθεώρησης και της έγκρισης, καθώς και επιδημιολογικά δεδομένα για λοιμώξεις που μεταδίδονται με το αίμα.

(ii) Πληροφορίες για κέντρα ή εγκαταστάσεις όπου πραγματοποιούνται έλεγχοι των προσφορών και των δεξαμενών πλάσματος, συμπεριλαμβανομένης της επιθεώρησης και της έγκρισης.

(iii) Κριτήρια επιλογής/αποκλεισμού δοτών αίματος/πλάσματος.

(iv) Χρησιμοποιούμενο σύστημα που επιτρέπει την παρακολούθηση της διαδρομής της κάθε προσφοράς από την εγκατάσταση συλλογής αίματος/πλάσματος μέχρι τα τελικά προϊόντα και αντιστρόφως.

(2) Ποιότητα και ασφάλεια πλάσματος

(i) Συμμόρφωση με τις Μονογραφίες της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας.

(ii) Έλεγχος των προφορών και δεξαμενών αίματος/πλάσματος για ανίχνευση λοιμογόνων παραγόντων, συμπεριλαμβανομένων πληροφοριών για τις μεθόδους ελέγχου και, στην περίπτωση δεξαμενών πλάσματος, δεδομένα αξιολόγησης για τους ελέγχους που χρησιμοποιούνται.

(iii) Τεχνικά χαρακτηριστικά των ασκών συλλογής αίματος και πλάσματος, συμπεριλαμβανομένων πληροφοριών για τα χρησιμοποιούμενα αντιπηκτικά διαλύματα.

(iv) Συνθήκες αποθήκευσης και μεταφοράς του πλάσματος.

(v) Διαδικασίες για τις περιόδους διατήρησης στα αποθέματα ή/και καραντίνας.

(vi) Χαρακτηρισμός της δεξαμενής πλάσματος.

(3) Σύστημα που χρησιμοποιείται μεταξύ του παρασκευαστή φαρμακευτικού προϊόντος προερχόμενου από πλάσμα ή/και παραγωγό κλασμάτων/επεξεργαστή πλάσματος αφενός, και των κέντρων ή εγκαταστάσεων συλλογής και ελέγχου αίματος/πλάσματος αφετέρου, που καθορίζει τις συνθήκες της αλληλεπίδρασής τους και τις συμφωνηθείσες προδιαγραφές τους.

Επιπλέον, ο Κύριος Φάκελλος Πλάσματος περιλαμβάνει κατάλογο των φαρμακευτικών προϊόντων για τα οποία ισχύει ο Κύριος Φάκελλος Πλάσματος, είτε αυτά έχουν εγκριθεί είτε βρίσκονται στη διαδικασία έγκρισης, συμπεριλαμβανομένων των φαρμακευτικών προϊόντων που αναφέρονται στο άρθρο 2 της κοινής υπουργικής απόφασης ΔΥΓ3/89292/2003 σχετικά με την εφαρμογή ορθής κλινικής πρακτικής κατά τις κλινικές δοκιμές φαρμάκων προοριζομένων για τον άνθρωπο.

γ) - Αξιολόγηση και πιστοποίηση

- Για τα φαρμακευτικά προϊόντα που δεν έχουν ακόμη λάβει άδεια, ο αιτών την άδεια κυκλοφορίας υποβάλλει στον Ε.Ο.Φ. πλήρη φάκελο, ο οποίος συνοδεύεται από ξεχωριστό Κύριο Φάκελο Πλάσματος, αν αυτό δεν υπάρχει ήδη.

- Ο Κύριος Φάκελος Πλάσματος υπόκειται σε επιστημονική και τεχνική αξιολόγηση την οποία διενεργεί ο Οργανισμός. Η θετική αξιολόγηση έχει ως αποτέλεσμα τη χορήγηση πιστοποιητικού συμμόρφωσης με την Κοινοτική νομοθεσία για τον Κύριο Φάκελο Πλάσματος, που συνοδεύεται από την έκθεση αξιολόγησης. Το εκδοθέν πιστοποιητικό ισχύει σε όλη την Κοινότητα.

- Ο Κύριος Φάκελος ενημερώνεται και επαναπιστοποιείται σε ετήσια βάση.

- Οι αλλαγές που πραγματοποιούνται μεταγενέστερα στους όρους ενός Κυρίου Φακέλλου Πλάσματος ακολουθούν τη διαδικασία αξιολόγησης που ορίζεται από τον Κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 542/1995 της Επιτροπής σχετικά με την εξέταση των τροποποιήσεων των όρων για τις άδειες κυκλοφορίας που εμπίπτουν στο πεδίο εφαρμογής του Κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 2309/1993 του Συμβουλίου για τη θέσπιση κοινοτικών διαδικασιών έγκρισης και εποπτείας των φαρμακευτικών προϊόντων για ανθρώπινη και κτηνιατρική χρήση και για τη σύσταση Ευρωπαϊκού Οργανισμού για την Αξιολόγηση των Φαρμακευτικών Προϊόντων. Οι όροι για την αξιολόγηση των μεταβολών αυτών ορίζονται από τον Κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 1085/2003 της Επιτροπής.

- Ως δεύτερο βήμα μετά τις διατάξεις του πρώτου, δεύτερου και τρίτου εδαφίου, ο ΕΟΦ, εφόσον έχει επιληφθεί της σχετικής αίτησης άδειας κυκλοφορίας ή χορήγησε την άδεια κυκλοφορίας, λαμβάνει υπόψη την πιστοποίηση, επαναπιστοποίηση ή τροποποίηση του Κύριου Φακέλλου Πλάσματος για το σχετικό φαρμακευτικό προϊόν ή προϊόντα.

- Κατά παρέκκλιση από τους όρους του δεύτερου εδαφίου του παρόντος σημείου (αξιολόγηση και πιστοποίηση), όταν ένα κύριο Αρχείο Πλάσματος αντιστοιχεί μόνο σε φαρμακευτικά προϊόντα προερχόμενα από αίμα/πλάσμα των οποίων η άδεια κυκλοφορίας περιορίζεται στην ελληνική επικράτεια, η επιστημονική και τεχνική αξιολόγηση του προαναφερθέντος Κυρίου Φακέλλου Πλάσματος διενεργείται από τον ΕΟΦ.

1.2. Εμβόλια

Για τα εμβόλια για ανθρώπινη χρήση και κατά παρέκκλιση από τις διατάξεις της Ενότητας 3 για τις «δραστικές ουσίες», ισχύουν οι ακόλουθες απαιτήσεις όταν βασίζονται στη χρήση ενός συστήματος Κυρίου Φακέλου Αντιγόνου εμβολίου.

Ο φάκελος της αίτησης άδειας κυκλοφορίας για ένα εμβόλιο, εκτός από το εμβόλιο για την ανθρώπινη γρίπη, περιλαμβάνει ένα Κύριο Φάκελο Αντιγόνου εμβολίου για κάθε αντιγόνο εμβολίου που είναι δραστική ουσία του εμβολίου αυτού.

α) - Αρχές

Για τους σκοπούς του παρόντος Παραρτήματος:

- Ως Κύριος Φάκελος Αντιγόνου εμβολίου νοείται ένα ανεξάρτητο μέρος του φακέλου της αίτησης άδειας κυκλοφορίας για ένα εμβόλιο, το οποίο περιέχει όλες τις σχετικές πληροφορίες βιολογικής, φαρμακευτικής και χημικής φύσης που αφορούν κάθε μια από τις δραστικές ουσίες, που αποτελούν μέρος αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος. Το ανεξάρτητο τμήμα μπορεί να είναι κοινό για ένα ή περισσότερα μονοδύναμα ή/και συνδυασμένα εμβόλια που υποβάλλονται από τον ίδιο αιτούντα ή κάτοχο άδειας κυκλοφορίας.

- Ένα εμβόλιο μπορεί να περιέχει ένα ή περισσότερα ξεχωριστά αντιγόνα εμβολίου. Υπάρχουν τόσες δραστικές ουσίες όσα είναι τα αντιγόνα εμβολίων που περιέχονται σε ένα εμβόλιο.

- Ένα συνδυασμένο εμβόλιο περιέχει δύο τουλάχιστον ξεχωριστά αντιγόνα εμβολίου που αποσκοπούν στην πρόληψη μίας ή περισσοτέρων μολυσματικών ασθενειών.

- Μονοδύναμο εμβόλιο είναι ένα εμβόλιο, το οποίο περιέχει ένα αντιγόνο εμβολίου που αποσκοπεί στην πρόληψη μιας μόνο μολυσματικής ασθένειας.

β) - Περιεχόμενο

Ο Κύριος Φάκελος Αντιγόνου εμβολίου περιέχει τις ακόλουθες πληροφορίες, οι οποίες προέρχονται από το σχετικό μέρος (δραστική ουσία) της Ενότητας 3 για τα «δεδομένα ποιότητας» όπως ορίζεται στο Μέρος Ι του παρόντος Παραρτήματος :

Δραστική ουσία

1. Γενικές πληροφορίες, συμπεριλαμβανομένης της συμμόρφωσης με τη σχετική(-ές)

μονογραφία (-ες) της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας.

2. Πληροφορίες για την παρασκευή της δραστικής ουσίας: ο τίτλος αυτός καλύπτει

την παραγωγική διαδικασία, πληροφορίες για τα αρχικά υλικά και τις πρώτες ύλες, ειδικά μέτρα για τις TSE και ευκαιριακούς παράγοντες, πληροφορίες για την αξιολόγηση ασφαλείας και για τις εγκαταστάσεις και για τον εξοπλισμό.

3. Χαρακτηρισμός της δραστικής ουσίας

4. Ποιοτικός έλεγχος της δραστικής ουσίας
5. Πρότυπα και υλικά αναφοράς
6. Περιέκτης και κλειστικό σύστημα της δραστικής ουσίας
7. Σταθερότητα της δραστικής ουσίας.

γ) - Αξιολόγηση και Πιστοποίηση

- Για τα νέα εμβόλια, τα οποία περιέχουν ένα νέο αντιγόνο εμβολίου, ο αιτών υποβάλλει στον ΕΟΦ πλήρη φάκελο αίτησης για άδεια κυκλοφορίας που περιλαμβάνονται όλοι οι Κύριοι Φάκελοι Αντιγόνου εμβολίου που αντιστοιχούν σε κάθε επιμέρους αντιγόνο εμβολίου που αποτελεί μέρος του νέου εμβολίου όταν δεν υπάρχει ήδη Κύριος Φάκελος για το επιμέρους αντιγόνο εμβολίου. Ο Οργανισμός διενεργεί επιστημονική και τεχνική αξιολόγηση για κάθε Κύριο Φάκκελο Αντιγόνου εμβολίου. Η θετική αξιολόγηση έχει ως αποτέλεσμα τη χορήγηση πιστοποιητικού συμμόρφωσης με την κοινοτική νομοθεσία για Κύριο Φάκελο Αντιγόνου εμβολίου, που συνοδεύεται από την έκθεση αξιολόγησης. Το πιστοποιητικό ισχύει σε όλη την Κοινότητα.

- Οι διατάξεις του πρώτου εδαφίου ισχύουν επίσης για κάθε εμβόλιο που αποτελείται από έναν νέο συνδυασμό αντιγόνων εμβολίου, ασχέτως του εάν ένα ή περισσότερα από αυτά τα αντιγόνα εμβολίου αποτελούν μέρος εμβολίων που έχουν ήδη λάβει άδεια κυκλοφορίας στην Κοινότητα.

- Οι αλλαγές του περιεχομένου ενός Κυρίου Φακέλου Αντιγόνου εμβολίου για ένα εμβόλιο εγκεκριμένο στην Κοινότητα υπόκεινται σε επιστημονική και τεχνική αξιολόγηση που διενεργείται από τον Οργανισμό, σύμφωνα με τη διαδικασία που ορίζεται στον Κανονισμό (ΕΚ) 542/1995 της Επιτροπής. Σε περίπτωση θετικής αξιολόγησης, ο Οργανισμός εκδίδει πιστοποιητικό συμμόρφωσης με την Κοινοτική νομοθεσία για τον Κύριο Φάκελο Αντιγόνου εμβολίου. Το εκδοθέν πιστοποιητικό ισχύει σε όλη την Κοινότητα.

- Κατά παρέκκλιση από τις διατάξεις του πρώτου, δεύτερου και τρίτου εδαφίου του παρόντος σημείου (αξιολόγηση και πιστοποίηση), όταν ένας Κύριος Φάκελος Αντιγόνου εμβολίου αντιστοιχεί μόνο σε ένα εμβόλιο που αποτελεί αντικείμενο μιας άδειας κυκλοφορίας η οποία δεν έχει / δεν πρόκειται να χορηγηθεί σύμφωνα με μια κοινοτική διαδικασία και, εφόσον το εγκεκριμένο εμβόλιο περιλαμβάνει αντιγόνα εμβολίου τα οποία δεν έχουν αξιολογηθεί με μια Κοινοτική διαδικασία, η επιστημονική και τεχνική αξιολόγηση του σχετικού Κυρίου Φακέλου Αντιγόνου εμβολίου και των μεταγενέστερων αλλαγών του, διενεργούνται από τον Ε.Ο.Φ., εφόσον χορήγησε την άδεια κυκλοφορίας.

- Ως δεύτερο βήμα μετά τις διατάξεις του πρώτου, δεύτερου, τρίτου και τέταρτου εδαφίου, ο ΕΟΦ εφόσον θα χορηγήσει ή χορήγησε την άδεια κυκλοφορίας, λαμβάνει υπόψη την πιστοποίηση, επαναπιστοποίηση ή τροποποίηση του Κυρίου Φακέλλου Αντιγόνου εμβολίου για το σχετικό φαρμακευτικό προϊόν ή προϊόντα.

2. ΡΑΔΙΟΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΙ ΠΡΟΔΡΟΜΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

2.1. Ραδιοφάρμακα

Για τους σκοπούς του παρόντος κεφαλαίου, οι αιτήσεις που βασίζονται στο άρθ. 3 παρ. 1 εδ. α΄και Β΄ της κοινής υπουργικής απόφασης 9392/91/1992, όπως συμπληρώθηκε με την κοινή υπουργική απόφαση Υ6α/882/1993 (ΦΕΚ 690 Β΄/1993) και της κοινής υπουργικής απόφασης 3124/1992 (ΦΕΚ 220 Β΄/1992) παρέχουν πλήρη φάκελο στον οποίο περιλαμβάνονται οι ακόλουθες ειδικές πληροφορίες:

Ενότητα 3

α) - Στο πλαίσιο ενός ραδιοφαρμακευτικού συνόλου, που πρόκειται να ραδιοσημανθεί μετά την παροχή από τον παρασκευαστή, η δραστική ουσία θεωρείται ότι είναι το μέρος του σκευάσματος το οποίο προορίζεται να φέρει ή να δεσμεύσει το ραδιονουκλεΐδιο. Η περιγραφή της μεθόδου παρασκευής των ραδιοφαρμακευτικών συνόλων περιλαμβάνει λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με την παρασκευή του συνόλου και λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με τη συνιστώμενη τελική επεξεργασία του για την παραγωγή του ραδιενεργού φαρμακευτικού προϊόντος. Οι απαραίτητες προδιαγραφές του ραδιονουκλεΐδίου περιγράφονται σύμφωνα, κατά περίπτωση, με τη γενική μονογραφία ή τις ειδικές μονογραφίες της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας. Επιπλέον, περιγράφονται όλες οι ενώσεις που έχουν ουσιαστική σημασία για τη ραδιοσήμανση. Περιγράφεται επίσης η δομή της ραδιοσημασμένης ένωσης

Για τα ραδιονουκλεΐδια εξετάζονται οι σχετικές πυρηνικές αντιδράσεις.

Σε μία γεννήτρια, τόσο τα μητρικά όσο και τα θυγατρικά ραδιονουκλεΐδια θεωρούνται δραστικές ουσίες.

β) - Παρέχονται πληροφορίες σχετικά με τη φύση του ραδιονουκλεϊδίου, την ταυτότητα του ισοτόπου, τις πιθανές προσμίξεις, το φορέα, τη χρήση και την ειδική ραδιενέργεια.

γ) - Στα αρχικά υλικά περιλαμβάνονται τα υλικά στόχου ακτινοβόλησης.

δ) - Παρέχονται στοιχεία για τη χημική/ραδιοχημική καθαρότητα και τη σχέση της με τη κατανομή

ε) - Περιγράφεται η ραδιονουκλεϊδική καθαρότητα, η ραδιοχημική καθαρότητα και η ειδική ραδιενέργεια.

στ) - Για τις γεννήτριες, απαιτούνται πληροφορίες για τον έλεγχο των μητρικών και θυγατρικών ραδιονουκλεϊδίων. Για τα εκλούσματα γεννητριών, παρέχονται δοκιμές για μητρικά ραδιονουκλεΐδια και για άλλα συστατικά του συστήματος της γεννήτριας.

ζ) - Η απαίτηση έκφρασης του περιεχομένου των δραστικών ουσιών με τη μορφή της μάζας των δραστικών συστατικών ισχύει μόνο για τις τυποποιημένες συσκευασίες (κιτ) ραδιοφαρμάκων. Για τα ραδιονουκλεΐδια η ραδιενέργεια εκφράζεται σε Becquerels σε μια δεδομένη ημερομηνία και, αν είναι απαραίτητο, ώρα με αναφορά στον ωροτομέα. Αναφέρεται απαραιτήτως ο τύπος της ακτινοβολίας.

η) - Για τις τυποποιημένες συσκευασίες (κιτ), οι προδιαγραφές του τελικού προϊόντος περιλαμβάνουν ελέγχους των αποδόσεων των προϊόντων μετά τη ραδιοσήμανση. Περιλαμβάνονται επίσης κατάλληλοι έλεγχοι για τη ραδιοχημική και ραδιονουκλεϊδική καθαρότητα της ραδιοσημασμένης ένωσης. Κάθε υλικό απαραίτητο για τη ραδιοσήμανση ταυτοποιείται και ελέγχεται.

θ) - Παρέχονται πληροφορίες σχετικά με τη σταθερότητα όσον αφορά γεννήτριες, ραδιονουκλεΐδια, τυποποιημένες συσκευασίες ραδιονουκλεϊδίων και ραδιοσημασμένα προϊόντα. Τεκμηριώνεται η σταθερότητα κατά τη διάρκεια της χρήσης των ραδιοφαρμάκων σε φιαλίδια πολλαπλών δόσεων.

Ενότητα 4

Εκτιμάται ότι η τοξικότητα μπορεί να συνδέεται με μια δόση ακτινοβολίας. Στη διάγνωση, αυτό είναι συνέπεια

της χρήσης ριαδιοφαρμάκων· στη θεραπεία είναι η επιθυμητή ιδιότητα. Επομένως, η αξιολόγηση της ασφαλείας και της αποτελεσματικότητας των ραδιοφαρμάκων πρέπει να καλύπτει απαιτήσεις για φαρμακευτικά προϊόντα και θέματα δοσιμετρίας και να τεκμηριώνεται η έκθεση οργάνων/ ιστών σε ακτινοβολία. Οι εκτιμήσεις για την απορροφηθείσα δόση ακτινοβολίας υπολογίζονται σύμφωνα με ένα καθορισμένο, διεθνώς αναγνωρισμένο σύστημα με μια συγκεκριμένη οδό χορήγησης.

Ενότητα 5

Τα αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών παρέχονται όταν συντρέχει περίπτωση, ενώ στις άλλες περιπτώσεις αιτιολογούνται στις κλινικές επισκοπήσεις.

2.2. Πρόδρομες ουσίες ραδιοφαρμάκων για σκοπούς ραδιοσήμανσης

Στην ειδική περίπτωση μιας ραδιοφαρμακευτικής πρόδρομης ουσίας που προορίζεται αποκλειστικά για σκοπούς ραδιοσήμανσης, ο κύριος στόχος είναι η παρουσίαση πληροφοριών που καλύπτουν τις πιθανές συνέπειες της χαμηλής αποτελεσματικότητας της ραδιοσήμανσης ή αποσύνδεση του ραδιοσημασμένου συμπλόκου in vivo, δηλαδή ζητήματα σχετικά με τις επιδράσεις των ελεύθερων ραδιονουκλεϊδίων στον ασθενή. Επιπλέον, είναι απαραίτητη η παρουσίαση σχετικών πληροφοριών που αφορούν επαγγελματικούς κινδύνους, δηλαδή έκθεση σε ακτινοβολία για το νοσοκομειακό προσωπικό και το περιβάλλον.

Συγκεκριμένα, παρέχονται οι ακόλουθες πληροφορίες, όπου χρειάζεται :

Ενότητα 3

Οι διατάξεις της Ενότητας 3 ισχύουν για την καταχώριση ραδιοφαρμακευτικών πρόδρομων ουσιών όπως ορίζονται παραπάνω (περιπτώσεις α) ως θ)), όπου είναι απαραίτητο.

Ενότητα 4

Όσον αφορά την τοξικότητα εφάπαξ δόσης και επανειλημμένων δόσεων, παρέχονται τα αποτελέσματα των μελετών που διενεργούνται σύμφωνα με τις διατάξεις τις σχετικές με την ορθή εργαστηριακή πρακτική όπως ορίζονται στην κοινή υπουργική απόφαση Α7α/10.821/97/1998 (ΦΕΚ 398 ΒΒ΄), εκτός εάν η παράλειψή τους είναι αιτιολογημένη.

Οι μελέτες μεταλλαξιογένεσης για τα ραδιονουκλεΐδια δεν θεωρούνται χρήσιμες στη συγκεκριμένη περίπτωση.

Παρουσιάζονται πληροφορίες σχετικά με τη χημική τοξικότητα και τη απόρριψη του σχετικού «ψυχρού» νουκλεϊδίου.

Ενότητα 5

Οι κλινικές πληροφορίες που προκύπτουν από κλινικές μελέτες που χρησιμοποιούν την ίδια την πρόδρομη ουσία δεν θεωρούνται χρήσιμες στην ειδική περίπτωση μιας ραδιοφαρμακευτικής πρόδρομης ουσίας που προορίζεται αποκλειστικά για σκοπούς ραδιοσήμανσης.

Εντούτοις, παρουσιάζονται πληροφορίες που αποδεικνύουν την κλινική χρησιμότητα της ραδιοφαρμακευτικής πρόδρομης ουσίας όταν συνδέεται με τα σχετικά μόρια - φορείς.

3. ΟΜΟΙΟΠΑΘΗΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ

Το παρόν τμήμα ορίζει ειδικές διατάξεις για την εφαρμογή των Ενοτήτων 3 και 4 στα ομοιοπαθητικά φαρμακευτικά προϊόντα όπως ορίζονται στο άρθρο 2 της Υ6α/7881/1994 (ΦΕΚ 918 Β΄).

Ενότητα 3

Οι διατάξεις της Ενότητας 3 ισχύουν για τα έγγραφα που υποβάλλονται σύμφωνα με το την κοινή υπουργική απόφαση Υ6α/7881/1994 (ΦΕΚ 918 Β΄) καθώς και στα έγγραφα για την άδεια κυκλοφορίας των λοιπών ομοιοπαθητικών φαρμακευτικών προϊόντων όπως αναφέρονται στο άρθρο 3 της κοινής υπουργικής απόφασης 9392/91/1992 με τις ακόλουθες τροποποιήσεις.

α) - Ορολογία

Η λατινική ονομασία της ομοιοπαθητικής πρώτης ύλης που περιγράφεται στο φάκελο της αίτησης για άδεια κυκλοφορίας πρέπει να είναι σύμφωνη με τον λατινικό τίτλο της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας ή, εάν δεν υπάρχει, μιας επίσημης φαρμακοποιίας ενός κράτους μέλους. Όταν χρειάζεται, παρέχονται επίσης οι παραδοσιακές ονομασίες που χρησιμοποιούνται σε κάθε κράτος μέλος.

β) - Έλεγχος των αρχικών υλικών

Τα πληροφοριακά στοιχεία για τα έγγραφα σχετικά με τα αρχικά υλικά, δηλαδή όλα τα υλικά που χρησιμοποιούνται συμπεριλαμβανομένων των πρώτων υλών και των ενδιάμεσων υλικών μέχρι και την τελική διάλυση που θα ενσωματωθεί στο τελικό φαρμακευτικό προϊόν, τα οποία συνοδεύουν την αίτηση, συμπληρώνονται από πρόσθετα δεδομένα σχετικά με την ομοιοπαθητική πηγή.

Οι γενικές απαιτήσεις ποιότητας ισχύουν για όλα τα αρχικά υλικά και τις πρώτες ύλες καθώς και τις ενδιάμεσες βαθμίδες της διαδικασίας παρασκευής μέχρι και την τελική αραίωση που θα ενσωματωθεί στο τελικό φαρμακευτικό προϊόν. Αν είναι δυνατόν, απαιτείται δοκιμασία εφόσον υπάρχουν τοξικά συστατικά και δεν μπορεί να ελεγχθεί η ποιότητα της τελικής αραίωσης που θα ενσωματωθεί, λόγω του υψηλού βαθμού αραίωσης. Η κάθε βαθμίδα της διεργασίας παρασκευής από τα αρχικά υλικά μέχρι και την τελική αραίωση που θα ενσωματωθεί στο τελικό φαρμακευτικό προϊόν περιγράφεται πλήρως.

Εάν περιλαμβάνονται αραιώσεις, αυτές οι βαθμίδες αραίωσης πραγματοποιούνται σύμφωνα με τις ομοιοπαθητικές μεθόδους παρασκευής που ορίζονται στη σχετική μονογραφία της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας ή, εάν δεν υπάρχει, σε μια επίσημη φαρμακοποιία ενός κράτους μέλους.

γ) - Δοκιμές ελέγχου του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος

Οι γενικές απαιτήσεις ποιότητας ισχύουν για τα ομοιοπαθητικά τελικά φαρμακευτικά προϊόντα, ενώ κάθε εξαίρεση αιτιολογείται επαρκώςαπό τον αιτούντα.

Διενεργείται ταυτοποίηση και δοκιμασία όλων των συστατικών που αφορούν την τοξικολογία. Εάν τεκμηριώνεται αδυναμία ταυτοποίησης ή/και δοκιμασίας όλων των συστατικών που αφορούν στην τοξικολογία, π.χ. λόγω της αραίωσής τους στο τελικό φαρμακευτικό προϊόν, η ποιότητα αποδεικνύεται με την πλήρη επικύρωση της διαδικασίας παρασκευής και αραίωσης.

δ) - Δοκιμές σταθερότητας

Η σταθερότητα του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αποδεικνύεται. Τα δεδομένα σταθερότητας από τις ομοιοπαθητικές πηγές μπορουν γενικά να μεταφερθούν στις αραιώσεις/συμπυκνώσεις που προέρχονται από αυτές. Εάν δεν είναι δυνατή η ταυτοποίηση ή η δοκιμασία της δραστικής ουσίας λόγω του βαθμού αραίωσης μπορουν να ληφθούν υπόψη τα δεδομένα σταθερότητας της φαρμακευτικής μορφής.

Ενότητα 4

Οι διατάξεις της Ενότητας 4 ισχύουν για την απλουστευμένη καταχώρηση ομοιοπαθητικών φαρμακευτικών προϊόντων που αναφέρονται στο άρθρο 14 παρ. 1 της Οδηγίας 2001/83/ΕΚ με τις ακόλουθες προδιαγραφές.

Τυχόν ελλιπείς πληροφορίες αιτιολογούνται, π.χ. αιτιολογείται η απόδειξη αποδεκτού επιπέδου ασφαλείας αν και λείπουν ορισμένες μελέτες.

4. ΦΥΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ

Οι αιτήσεις για φυτικά φαρμακευτικά προϊόντα περιλαμβάνουν πλήρη φάκελο στον οποίο περιέχονται οι ακόλουθες ειδικές πληροφορίες.

Ενότητα 3

Οι διατάξεις της Ενότητας 3, συμπεριλαμβανόμενης της συμμόρφωσης με τη μονογραφία (τις μονογραφίες) της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας, ισχύουν για τη χορήγηση άδειας για φαρμακευτικά ιατρικά προϊόντα. Λαμβάνεται υπόψη το επίπεδο των επιστημονικών γνώσεων κατά το χρόνο κατάθεσης της αίτησης.

Λαμβάνονται υπόψη οι ακόλουθες πτυχές που αφορούν ειδικά τα φυτικά φαρμακευτικά προϊόντα :

(1) Φυτικές ουσίες και φυτικά σκευάσματα

Για τους σκοπούς του παρόντος παραρτήματος οι όροι "φυτικές ουσίες και σκευάσματα" θεωρούνται ισοδύναμοι με τους όρους "φυτικά φαρμακευτικά προϊόντα και φυτικά φαρμακευτικά σκευάσματα", όπως ορίζονται στην Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία.

Όσον αφορά την ονοματολογία της φυτικής ουσίας, παρέχονται η διωνυμική επιστημονική ονομασία του φυτού (γένος, είδος, ποικιλία και συντάκτης) και ο χημειότυπος (όπου ισχύει), τα μέρη των φυτών, ο ορισμός της φυτικής ουσίας, οι άλλες ονομασίες (συνώνυμα που αναφέρονται σε άλλες φαρμακοποιίες) και ο κωδικός του εργαστηρίου.

Όσον αφορά την ονοματολογία του φυτικού σκευάσματος, παρέχονται η διωνυμική επιστημονική ονομασία του φυτού (γένος, είδος, ποικιλία και συντάκτης) και ο χημειότυπος (όπου ισχύει), τα μέρη των φυτών, ο ορισμός του φυτικού σκευάσματος, ο λόγος της φυτικής ουσίας ως προς το φυτικό σκεύασμα, οι διαλύτες εκχύλισης, οι άλλες ονομασίες (συνώνυμα που αναφέρονται σε άλλες φαρμακοποιίες) και ο κωδικός του εργαστηρίου.

Για να τεκμηριώνεται το τμήμα της δομής για τις φυτικές ουσίες και τα φυτικά σκευάσματα όπου ισχύει, παρέχεται η φυσική μορφή, η περιγραφή των συστατικών με γνωστή θεραπευτική δραστηριότητα ή δείκτες (μοριακός τύπος, σχετική μοριακή μάζα, δομικός τύπος, συμπεριλαμβανόμενης της σχετικής και της απόλυτης στερεοχημείας, ο μοριακός τύπος και η σχετική μοριακή μάζα) καθώς και άλλα συστατικά.

Για να τεκμηριώνεται το τμήμα για τον παρασκευαστή της φυτικής ουσίας παρέχεται, όπου χρειάζεται, η επωνυμία, η διεύθυνση και η ευθύνη του κάθε προμηθευτή, συμπεριλαμβανομένων των υπεργολάβων και κάθε προτεινόμενος τόπος ή εγκατάσταση που υπεισέρχεται στην παραγωγή/συλλογή και τη δοκιμή της φυτικής ουσίας.

Για να τεκμηριώνεται το τμήμα για τον παρασκευαστή του φυτικού σκευάσματος παρέχεται, όπου χρειάζεται, η επωνυμία, η διεύθυνση και η ευθύνη του κάθε παρασκευαστή, συμπεριλαμβανομένων των υπεργολάβων, και κάθε προτεινόμενος τόπος ή εγκατάσταση παραγωγής που υπεισέρχεται στην παρασκευή και τη δοκιμή του φυτικού σκευάσματος.

Όσον αφορά την περιγραφή των διαδικασιών παραγωγής και ελέγχου για τη φυτική ουσία, παρέχονται πληροφορίες που περιγράφουν καταλλήλως τη διαδικασία παραγωγής του φυτικού σκευάσματος, όπου περιλαμβάνεται περιγραφή της επεξεργασίας, των διαλυτών και αντιδραστηρίων, των βαθμίδων καθαρισμού και της τυποποίησης.

Όσον αφορά την περιγραφή των διαδικασιών παραγωγής και ελέγχου για το φυτικό σκεύασμα, παρέχονται πληροφορίες που περιγράφουν καταλλήλως τη διεργασία παρασκευής του φυτικού σκευάσματος, όπου περιλαμβάνεται περιγραφή της επεξεργασίας, των διαλυτών και αντιδραστηρίων, των βαθμίδων καθαρισμού και της τυποποίησης.

Όσον αφορά την ανάπτυξη της διαδικασίας παραγωγής, παρέχεται σύντομη περίληψη όπου περιγράφεται η ανάπτυξη των φυτικών ουσιών και των φυτικών σκευασμάτων, όπου χρειάζεται, λαμβάνοντας υπόψη την προτεινόμενη οδό χορήγησης και τη χρήση. Εξετάζονται, κατά περίπτωση, αποτελέσματα που συγκρίνουν τη φυτοχημική σύνθεση των φυτικών ουσιών και των φυτικών σκευασμάτων που χρησιμοποιούνται όπως εμφανίζονται στα δικαιολογητικά βιβλιογραφικά δεδομένα. Εξετάζονται επίσης, όπου χρειάζεται, οι φυτικές ουσίες και τα φυτικά σκευάσματα που περιέχονται ως δραστικές ουσίες στο φυτικό φαρμακευτικό προϊόν το οποίο αφορά η αίτηση.

Όσον αφορά τη διασαφήνιση της δομής και άλλων χαρακτηριστικών της φυτικής ουσίας, παρέχονται πληροφορίες για το βοτανολογικό, μακροσκοπικό, μικροσκοπικό και φυτοχημικό χαρακτηρισμό και τη βιολογική δραστηριότητα, αν είναι απαραίτητο.

Όσον αφορά τη διασαφήνιση της δομής και άλλων χαρακτηριστικών του φυτικού σκευάσματος, παρέχονται πληροφορίες για το φυτοχημικό και φυσικοχημικό χαρακτηρισμό και για τη βιολογική δραστηριότητα, αν είναι απαραίτητο.

Παρέχονται οι προδιαγραφές για τις φυτικές ουσίες και τα φυτικά σκευάσματα, όπου ισχύει.

Παρέχονται οι αναλυτικές διαδικασίες που χρησιμοποιούνται για τις δοκιμές των φυτικών ουσιών και των φυτικών σκευασμάτων, όπου ισχύει.

Όσον αφορά την επικύρωση των αναλυτικών διαδικασιών, παρέχονται πληροφορίες για την αναλυτική επικύρωση, όπου περιλαμβάνονται πειραματικά δεδομένα για τις αναλυτικές διαδικασίες που χρησιμοποιούνται για τη δοκιμή των φυτικών ουσιών και των φυτικών σκευασμάτων, όπου ισχύει.

Όσον αφορά τις αναλύσεις παρτίδων, παρέχονται περιγραφές των παρτίδων και αποτελέσματα των αναλύσεων παρτίδων για τις φυτικές ουσίες και τα φυτικά σκευάσματα, όπου ισχύει, περιλαμβανομένων και αυτών που αφορούν ουσίες που εμπίπτουν στη φαρμακοποιία.

Παρέχεται αιτιολόγηση για τις προδιαγραφές των φυτικών ουσιών και των φυτικών σκευασμάτων, όπου ισχύει.

Παρέχονται πληροφορίες για τα πρότυπα αναφοράς ή τα υλικά αναφοράς που χρησιμοποιούνται για τη δοκιμή των φυτικών ουσιών και των φυτικών σκευασμάτων, όπου ισχύει.

Όταν το φυτικό φαρμακευτικό προϊόν αποτελεί αντικείμενο μονογραφίας, ο αιτών μπορεί να υποβάλει αίτηση για πιστοποιητικό καταλληλότητας που χορηγήθηκε από την Ευρωπαϊκή Διεύθυνση για την Ποιότητα των Φαρμάκων.

(2) Φυτικά φαρμακευτικά προϊόντα

Όσον αφορά την ανάπτυξη του τύπου, σύντομη σύνοψη που περιγράφει την ανάπτυξη του φυτικού φαρμακευτικού προϊόντος, λαμβάνοντας υπόψη την προτεινόμενη οδό χορήγησης και τη χρήση. Εξετάζονται τα αποτελέσματα που συγκρίνουν τη φυτοχημική σύνθεση των προϊόντων που χρησιμοποιούνται σε δικαιολογητικά βιβλιογραφικά δεδομένα και το φυτικό φαρμακευτικό προϊόν το οποίο αφορά η αίτηση.

5. ΟΡΦΑΝΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ

Στην περίπτωση ενός ορφανού φαρμακευτικού προϊόντος σύμφωνα με τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 141/2000, μπορούν να εφαρμοστούν οι γενικές διατάξεις του μέρους ΙΙ-6 (εξαιρετικές περιστάσεις). Ο αιτών αιτιολογεί στις μη κλινικές και κλινικές συνόψεις τους λόγους για τους οποίους δεν είναι δυνατή η παροχή του συνόλου των πληροφοριών και τεκμηριώνει τη σχέση κινδύνου/οφέλους για το σχετικό ορφανό φαρμακευτικό προϊόν.

- όταν ο αιτών άδεια κυκλοφορίας για ένα ορφανό φαρμακευτικό προϊόν επικαλείται τις διατάξεις του άρθρου 3 παρ. 2 περ. 2 της υπ' αριθμ. Α6α/ 9392/91/1992 κοινής υπουργικής απόφασης και του μέρους ΙΙ-1 του παρόντος Παραρτήματος (καθιερωμένη ιατρική χρήση), η συστηματική και τεκμηριωμένη χρήση της εν λόγω ουσίας μπορεί να αναφέρεται - κατά παρέκκλιση - στη χρήση της ουσίας αυτής σύμφωνα με τις διατάξεις του άρθρου 2 περ. 3 της άνω κοινής υπουργικής απόφασης και ειδικότερα στην ακόλουθη περίπτωση: Ο ΕΟΦ, προκειμένου να ανταποκριθεί σε ειδικές ανάγκες, εξαιρεί από την εφαρμογή των κεφαλαίων 2 έως 5 της υπ' αριθμ. Α6α/9392/ 91/1992 κοινής υπουργικής απόφασης τα φάρμακα που χορηγήθηκαν κατόπιν καλόπιστης και αζήτητης παραγγελίας, τα οποία συνταγογραφούνται από συγκεκριμένο ιατρό, σύμφωνα με τα νεώτερα επιστημονικά δεδομένα και προορίζονται να χορηγηθούν στους ασθενείς του, υπό την άμεση προσωπική του ευθύνη.

ΜΕΡΟΣ IV
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ
ΠΡΟΗΓΜΕΝΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Τα φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένης θεραπείας βασίζονται σε παραγωγικές διαδικασίες που εστιάζονται σε διάφορα βιομόρια παραγόμενα με τη μεταφορά γονιδίου και/ή βιολογικά προηγμένα θεραπευτικά τροποποιημένα κύτταρα ως δραστικές ουσίες ή μέρος δραστικών ουσιών.

Για αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα, η παρουσίαση του φακέλου αίτησης Άδειας Κυκλοφορίας πρέπει να πληροί τις απαιτήσεις μορφοτύπου, όπως περιγράφονται στο Μέρος Ι του παρόντος Παραρτήματος.

Ισχύουν οι Ενότητες 1 έως 5. Για την σκόπιμη απελευθέρωση Γενετικά Τροποποιημένων Οργανισμών στο περιβάλλον, πρέπει να δίνεται προσοχή στην παραμονή Γενετικά Τροποποιημένων Οργανισμών στο δέκτη και στην πιθανή αναπαραγωγή και/ή τροποποίηση των Γενετικά Τροποποιημένων Οργανισμών όταν απελευθερώνονται στο περιβάλλον. Οι πληροφορίες σχετικά με τον περιβαλλοντικό κίνδυνο εμφανίζονται στο Παράρτημα της Ενότητας 1.

1. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΓΟΝΙΔΙΑΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ (ΑΝΘΡΩΠΙΝΑ ΚΑΙ ΞΕΝΟΓΕΝΗ)

Για τους σκοπούς του παρόντος Παραρτήματος, ως φαρμακευτικό προϊόν γονιδιακής θεραπείας νοείται ένα προϊόν, το οποίο λαμβάνεται με ένα σύνολο παραγωγικών διαδικασιών που αποσκοπεί στη μεταφορά, που γίνεται in vivo ή ex vivo, ενός προφυλακτικού, διαγνωστικού ή θεραπευτικού γονιδίου (δηλαδή ενός τμήματος νουκλεϊκού οξέος), σε ανθρώπινα/ζωικά κύτταρα και την επακόλουθη έκφρασή του in vivo. Στη μεταφορά γονιδίου υπεισέρχεται ένα σύστημα έκφρασης που περιέχεται σε ένα σύστημα παράδοσης γνωστό ως φορέας, που μπορεί να έχει προέλευση ιογενή ή μη. Ο φορέας μπορεί επίσης να περιλαμβάνεται σε ένα ανθρώπινο ή ζωικό κύτταρο.

1.1. Ποικιλομορφία των φαρμακευτικών προϊόντων γονιδιακής θεραπείας

α) - Φαρμακευτικά προϊόντα γονιδιακής θεραπείας που βασίζονται σε ή αλλογενή ή ξενογενή κύτταρα

Ο φορέας είναι έτοιμος και σε αποθήκευση πριν από τη μεταφορά του στα κύτταρα - ξενιστές.

Τα κύτταρα έχουν συλλεγεί προηγουμένως και μπορεί να υφίστανται επεξεργασία ως κυτταρική τράπεζα (συλλογή τράπεζας ή τράπεζα που έχει δημιουργηθεί με προμήθεια πρωτογενών κυττάρων) με περιορισμένη βιωσιμότητα.

Τα κύτταρα που έχουν τροποποιηθεί γενετικά από τον φορέα αντιπροσωπεύουν μια δραστική ουσία.

Μπορούν να πραγματοποιηθούν επιπρόσθετα στάδια για να προκύψει το τελικό προϊόν. Ουσιαστικά, ένα τέτοιο φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για χορήγηση σε ορισμένο αριθμό ασθενών.

β) - Φαρμακευτικά προϊόντα γονιδιακής θεραπείας που χρησιμοποιούν αυτόλογα ανθρώπινα κύτταρα.

Η δραστική ουσία είναι μια παρτίδα έτοιμου φορέα αποθηκευμένη πριν από τη μεταφορά της στα αυτόλογα κύτταρα.

Μπορούν να πραγματοποιηθούν επιπρόσθετα στάδια για να προκύψει το τελικό φαρμακευτικό προϊόν.

Τα προϊόντα αυτά παρασκευάζονται από κύτταρα που λαμβάνονται από έναν συγκεκριμένο ασθενή. Στη συνέχεια, τα κύτταρα τροποποιούνται γενετικά χρησιμοποιώντας έναν έτοιμο φορέα, ο οποίος περιέχει το κατάλληλο γονίδιο που έχει παρασκευαστεί εκ των προτέρων και αποτελεί τη δραστική ουσία. Το σκεύασμα επανενίεται στον ασθενή και προορίζεται, εξ ορισμού, για έναν συγκεκριμένο ασθενή. Η συνολική παραγωγική διαδικασία από τη συλλογή των κυττάρων από τον ασθενή μέχρι την επανένεση των κυττάρων στον ασθενή πρέπει να θεωρείται ως μία παρέμβαση.

γ) - Χορήγηση έτοιμων φορέων με εισηγμένο (προφυλακτικό, διαγνωστικό ή θεραπευτικό) γενετικό υλικό

Η δραστική ουσία είναι μια παρτίδα έτοιμου φορέα.

Μπορούν να πραγματοποιηθούν επιπρόσθετα στάδια για να προκύψει το τελικό φαρμακευτικό προϊόν. Αυτός ο τύπος φαρμακευτικού προϊόντος προορίζεται για χορήγηση σε αρκετούς ασθενείς.

Η μεταφορά γενετικού υλικού μπορεί να διενεργηθεί με απευθείας ένεση του έτοιμου φορέα στους δέκτες.

1.2. Ειδικές απαιτήσεις όσον αφορά την Ενότητα 3

Τα φαρμακευτικά προϊόντα γονιδιακής θεραπείας περιλαμβάνουν τα εξής:

- «απογυμνωμένο»/χωρίς πρωτεΐνες νουκλεϊκό οξύ
- σύμπλοκο νουκλεϊκού οξέος ή μη ιογενείς φορείς
- ιογενείς φορείς
- γενετικά τροποποιημένα κύτταρα

Όσον αφορά τα λοιπά φαρμακευτικά προϊόντα, μπορούν να καθορισθούν τα τρία κύρια στοιχεία της παραγωγικής διαδικασίας, δηλαδή :

- αρχικά υλικά: υλικά από τα οποία παρασκευάζεται η δραστική ουσία, όπως, σχετικό γονίδιο, πλασμίδια έκφρασης, κυτταρικές τράπεζες και αποθέματα ιών ή μη ιογενείς φορείς
- δραστική ουσία: ανασυνδυασμένος φορέας, ιός, «απογυμνωμένα» ή σύμπλοκα πλασμίδια, κύτταρα που παράγουν ιούς, κύτταρα γενετικά τροποποιημένα in vitro·
- τελικό φαρμακευτικό προϊόν: δραστική ουσία τυποποιημένη στον τελικό άμεσο περιέκτη της, η οποία.προορίζεται για ιατρική χρήση. Ανάλογα με τον τύπο του φαρμακευτικού προϊόντος γονιδιακής θεραπείας η οδός χορήγησης και οι συνθήκες χρήσης ενδέχεται να απαιτούν την ex vivo επεξεργασία των κυττάρων του ασθενούς (βλέπε 1.1.β).

Πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στα ακόλουθα στοιχεία:

α) - Να παρέχονται πληροφορίες για τα σχετικά χαρακτηριστικά του φαρμακευτικού προϊόντος γονιδιακής θεραπείας, συμπεριλαμβανομένης της έκφρασής τους στον κυτταρικό πληθυσμό-στόχο. Παρέχονται πληροφορίες σχετικά με την πηγή, τη δομή, το χαρακτηρισμό και την επαλήθευση της κωδικοποιημένης αλληλουχίας γονιδίων, συμπεριλαμβανομένης της ακεραιότητας και της σταθερότητάς της. Εκτός από το θεραπευτικό γονίδιο, παρέχεται η πλήρης αλληλουχία των άλλων γονιδίων, τα ρυθμιστικά στοιχεία και ο κεντρικός άξονας του φορέα.

β) - Παρέχονται πληροφορίες σχετικά με το χαρακτηρισμό του φορέα που χρησιμοποιείται για τη μεταφορά και την παράδοση του γονιδίου. Αυτές περιλαμβάνουν το φυσικοχημικό χαρακτηρισμό του και/ή το βιολογικό/ανοσολογικό χαρακτηρισμό του.

Για τα φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιούν έναν μικροοργανισμό όπως βακτήρια ή ιούς για τη διευκόλυνση της μεταφοράς γονιδίου (βιολογική μεταφορά γονιδίου) παρέχονται δεδομένα σχετικά με την παθογένεση του γονικού στελέχους και τον τροπισμό του για συγκεκριμένους ιστούς και κυτταρικούς τύπους καθώς και την εξάρτηση της αλληλεπίδρασης από τον κυτταρικό κύκλο.

Για τα φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιούν μη βιολογικά μέσα για τη διευκόλυνση μεταφοράς γονιδίου, παρέχονται οι φυσικοχημικές ιδιότητες των συστατικών ξεχωριστά και σε συνδυασμό.

γ) - Οι αρχές για την ίδρυση κυτταρικών τραπεζών ή παρτίδων σποράς ισχύουν, κατά περίπτωση, για τα φαρμακευτικά προϊόντα μεταφοράς γονιδίου.

δ) - Παρέχεται η πηγή των κυττάρων που φιλοξενούν τον ανασυνδυασμένο φορέα.

Τεκμηριώνονται τα χαρακτηριστικά της ανθρώπινης πηγής όπως ηλικία, φύλο, αποτελέσματα μικροβιολογικών και ιολογικών ελέγχων, κριτήρια αποκλεισμού και χώρα προέλευσης.

Για τα κύτταρα ζωικής προέλευσης παρέχονται λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με τα ακόλουθα στοιχεία :

- Πηγές των ζώων
- Κτηνοτροφία και φροντίδα των ζώων
- Διαγονιδιακά ζώα (μέθοδος δημιουργίας, χαρακτηρισμός διαγονιδιακών κυττάρων, φύση του εισαχθέντος γονιδίου)
- Μέτρα για την πρόληψη και την παρακολούθηση λοιμώξεων στα ζώα πηγές/δότες
- Έλεγχος για λοιμογόνους παράγοντες
- Εγκαταστάσεις
- Έλεγχος αρχικών υλικών και πρώτων υλών.

Τεκμηριώνεται η περιγραφή της μεθοδολογίας συλλογής κυττάρων όπου περιλαμβάνεται ο τόπος, ο τύπος ιστού, η διαδικασία λειτουργίας, η μεταφορά, η αποθήκευση και η ανιχνευσιμότητα καθώς και οι έλεγχοι που πραγματοποιούνται κατά τη διαδικασία συλλογής.

ε) - Η αξιολόγηση της ιολογικής ασφάλειας καθώς και η ανιχνευσιμότητα των προϊόντων από το δότη ως το τελικό φαρμακευτικό προϊόν αποτελούν ουσιαστικό μέρος της τεκμηρίωσης που πρέπει να υποβληθεί. Πρέπει π.χ. να αποκλειστεί η παρουσία ιών ικανών για αντιγραφή σε αποθέματα μη ικανών για αντιγραφή φορέων ιών.

2. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ ΣΩΜΑΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ (ΑΝΘΡΩΠΙΝΑ ΚΑΙ ΞΕΝΟΓΕΝΗ)

Για τους σκοπούς του παρόντος Παραρτήματος, ως φαρμακευτικά προϊόντα θεραπείας με σωματικά κύτταρα νοείται η χρήση, σε ανθρώπους, αυτόλογων (που προέρχονται από τον ίδιο τον ασθενή), αλλογενών (που προέρχονται από άλλον άνθρωπο) ή ξενογενών (που προέρχονται από ζώο) σωματικών ζωντανών κυττάρων των οποίων τα βιολογικά χαρακτηριστικά έχουν τροποποιηθεί ουσιαστικά ως αποτέλεσμα χειρισμού τους για να προκύψει θεραπευτικό, διαγνωστικό ή προληπτικό αποτέλεσμα με μεταβολικά, φαρμακολογικά και ανοσολογικά μέσα. Αυτός ο χειρισμός περιλαμβάνει την ανάπτυξη ή την ενεργοποίηση αυτόλογων κυτταρικών πληθυσμών ex vivo (π.χ. ανοσοθεραπεία κατ' αποδοχή), τη χρήση αλλογενών και ξενογενών κυττάρων σε συνδυασμό με ιατρικές συσκευές που χρησιμοποιούνται ex vivo ή in vivo (μικροκάψουλες, εγγενή ικριώματα μήτρας, βιοαποικοδομήσιμα ή όχι).

Ειδικές απαιτήσεις για φαρμακευτικά προϊόντα θεραπείας με σωματικά κύτταρα όσον αφορά την Ενότητα 3

Τα φαρμακευτικά προϊόντα θεραπείας με σωματικά κύτταρα περιλαμβάνουν τα εξής:

- Κύτταρα που έχουν υποστεί χειρισμούς για να τροποποιηθούν οι ανοσολογικές, μεταβολικές ή άλλες λειτουργικές ιδιότητές τους από ποιοτική ή ποσοτική άποψη·
- Κύτταρα που έχουν υποστεί διαλογή, επιλογή και χειρισμό και στη συνέχεια υφίστανται μια παραγωγική διαδικασία για να προκύψει το τελικό φαρμακευτικό προϊόν·
- Κύτταρα που έχουν υποστεί χειρισμό και συνδυάζονται με μη κυτταρικά συστατικά (π.χ. βιολογικές ή αδρανείς μήτρες ή ιατρικές συσκευές) και ασκούν την κύρια προοριζόμενη δράση στο τελικό προϊόν·
- Παράγωγα αυτόλογων κυττάρων εκφρασμένα in vitro υπό ειδικές συνθήκες καλλιέργειας·
- Κύτταρα που έχουν τροποποιηθεί γενετικώς ή έχουν υποστεί άλλου είδους χειρισμό για να εκφράσουν μη εκφρασθείσες προηγουμένως ομόλογες ή μη ομόλογες λειτουργικές ιδιότητες.

Η συνολική παραγωγική διαδικασία από τη συλλογή των κυττάρων από τον ασθενή (αυτόλογη κατάσταση) μέχρι την επανένεση των κυττάρων στον ασθενή θεωρείται ως μία παρέμβαση

Όπως και για τα λοιπά φαρμακευτικά προϊόντα, καθορίζονται τα τρία στοιχεία της παραγωγικής διαδικασίας.

- αρχικά υλικά: υλικά από τα οποία παρασκευάζεται η δραστική ουσία, δηλαδή όργανα, ιστοί, σωματικά υγρά ή κύτταρα·
- δραστική ουσία: κύτταρα που έχουν υποστεί χειρισμό, προϊόντα κυτταρολύσεως, πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα

και κύτταρα που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με αδρανείς μήτρες και ιατρικές συσκευές·

- τελικά φαρμακευτικά προϊόντα: δραστική ουσία τυποποιημένη στον τελικό άμεσο περιέκτη της, η οποία προορίζεται για ιατρική χρήση.

α) - Γενικές πληροφορίες για τη (-ις) δραστική (-ές) ουσία (-ες)

Οι δραστικές ουσίες των φαρμακευτικών προϊόντων κυτταροθεραπείας συνίστανται σε κύτταρα τα οποία, ως συνέπεια επεξεργασίας in vitro, παρουσιάζουν προφυλακτικές, διαγνωστικές ή θεραπευτικές ιδιότητες διαφορετικές από την αρχική φυσιολογική και βιολογική ιδιότητα.

Το παρόν τμήμα περιγράφει τον τύπο των κυττάρων και την καλλιέργεια. Τεκμηριώνονται οι ιστοί, τα όργανα ή τα βιολογικά υγρά από τα οποία προέρχονται τα κύτταρα καθώς και η αυτόλογη, αλλογενής ή ξενογενής φύση της προσφοράς και η γεωγραφική προέλευση. Παρουσιάζεται λεπτομερώς η συλλογή των κυττάρων, η δειγματοληψία και η αποθήκευση πριν από την περαιτέρω επεξεργασία. Για τα αλλογενή κύτταρα, δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στο πρώτο στάδιο της διαδικασίας, το οποίο καλύπτει την επιλογή των δοτών. Διευκρινίζεται ο τύπος του χειρισμού που πραγματοποιήθηκε και η φυσιολογική λειτουργία των κυττάρων που χρησιμοποιούνται ως δραστική ουσία.

β) - Πληροφορίες σχετικά με τα αρχικά υλικά της (-ων) δραστικής (-ών) ουσίας (-ιών).

2.1 Ανθρώπινα σωματικά κύτταρα

Τα φαρμακευτικά προϊόντα ανθρώπινης θεραπείας με σωματικά κύτταρα προέρχονται από έναν καθορισμένο αριθμό (δεξαμενή) βιώσιμων κυττάρων, τα οποία προκύπτουν από μια παραγωγική διαδικασία που αρχίζει είτε στο επίπεδο των οργάνων ή των ιστών που λαμβάνονται από έναν άνθρωπο, ή στο επίπεδο ενός καλά καθορισμένου συστήματος κυτταρικής τράπεζας όπου η δεξαμενή των κυττάρων βασίζεται σε συνεχείς κυτταρικές γραμμές. Για τους σκοπούς του παρόντος κεφαλαίου, ως δραστική ουσία νοείται η δεξαμενή σπόρων ανθρώπινων κυττάρων και ως τελικό φαρμακευτικό προϊόν η δεξαμενή σπόρων ανθρώπινων κυττάρων τυποποιημένων για την προοριζόμενη ιατρική χρήση.

Τεκμηριώνονται πλήρως τα αρχικά υλικά και κάθε στάδιο της παραγωγικής διαδικασίας συμπεριλαμβανομένων των θεμάτων ιολογικής ασφάλειας.

(1) Όργανα, ιστοί, σωματικά υγρά και κύτταρα ανθρώπινης προέλευσης

Τεκμηριώνονται τα χαρακτηριστικά της ανθρώπινης πηγής, όπως ηλικία, φύλο, μικροβιολογική κατάσταση, κριτήρια αποκλεισμού και χώρα προέλευσης.

Τεκμηριώνεται η περιγραφή της δειγματοληψίας που συμπεριλαμβάνει τον τόπο, τον τύπο, τη διαδικασία λειτουργίας, τη δεξαμενοποίηση, τη μεταφορά, την αποθήκευση και την ανιχνευσιμότητα, καθώς και τους ελέγχους που πραγματοποιούνται στη δειγματοληψία.

(2) Συστήματα κυτταρικών τραπεζών.

Οι σχετικές απαιτήσεις που αναφέρονται στο μέρος I ισχύουν για την προετοιμασία και τον ποιοτικό έλεγχο συστημάτων κυτταρικών τραπεζών. Αυτό μπορεί να αφορά ουσιαστικά αλλογενή ή ξενογενή κύτταρα.

(3) Βοηθητικά υλικά ή βοηθητικές ιατρικές συσκευές

Παρέχονται πληροφορίες για τη χρήση τυχόν πρώτων υλών (π.χ. κυτοκίνες, αυξητικοί παράγοντες, μέσα καλλιέργειας) ή πιθανών βοηθητικών προϊόντων και ιατρικών συσκευών, π.χ. συσκευές διαλογής κυττάρων, βιοσυμβατά πολυμερή, μήτρες, ίνες, σφαιρίδια από άποψη βιοσυμβατότητας, λειτουργικότητας καθώς και για τον κίνδυνο λοιμογόνων παραγόντων.

2.2. Ζωικά σωματικά κύτταρα (ξενογενή)

Παρέχονται λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με τα ακόλουθα στοιχεία:

- Πηγές των ζώων
- Κτηνοτροφία και φροντίδα των ζώων
- Γενετικά τροποποιημένα ζώα (μέθοδοι δημιουργίας, χαρακτηρισμός διαγονιδιακών κυττάρων, φύση του εισαχθέντος ή αφαιρεθέντος γονιδίου)
- Μέτρα για την πρόληψη και την παρακολούθηση λοιμώξεων στα ζώα πηγές/δότες
- Έλεγχος για λοιμογόνους παράγοντες συμπεριλαμβανομένων των καθέτως μεταδιδομένων μικροοργανισμών (καθώς και των ενδογενών ρετροϊών)
- Εγκαταστάσεις
- Συστήματα κυτταρικών τραπεζών
- Έλεγχος αρχικών υλικών και πρώτων υλών.

α) - Πληροφορίες σχετικά με την παραγωγική διαδικασία της (-ων) δραστικής (-ών) ουσίας (-ιών) και του τελικού προϊόντος.

Τεκμηριώνονται τα διαφορετικά στάδια της παραγωγικής διαδικασίας όπως η αποσύνδεση οργάνων/ιστών, η επιλογή του κυτταρικού πληθυσμού που αφορά η συγκεκριμένη περίπτωση, η κυτταρική καλλιέργεια in vitro, ο μετασχηματισμός κυττάρων είτε με φυσικοχημικούς παράγοντες είτε με μεταφορά γονιδίου.

β) - Χαρακτηρισμός της (-ων) δραστικής (-ών) ουσίας (-ιών)

Παρέχονται όλες οι σχετικές πληροφορίες για το χαρακτηρισμό του κυτταρικού πληθυσμού που αφορά η συγκεκριμένη περίπτωση με βάση την ταυτότητα (είδος προέλευσης, κυτταρογενετική σύνδεση, μορφολογική ανάλυση), καθαρότητα (ευκαιριακοί μικροβιακοί παράγοντες και κυτταρικοί μολυσματικοί παράγοντες), δραστικότητα (καθορισμένη βιολογική δράση) και καταλληλότητα (καρυολογία και δοκιμές ογκογένεσης) για την προοριζόμενη ιατρική χρήση.

γ) - Φαρμακευτική ανάπτυξη του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος

Εκτός από την καθορισμένη μέθοδο χορήγησης που χρησιμοποιείται (ενδοφλέβια έγχυση, επιτόπια ένεση, χειρουργική μεταμόσχευση), παρέχονται επίσης πληροφορίες για τη χρήση πιθανών βοηθητικών ιατρικών συσκευών (βιοσυμβατά πολυμερή,μήτρες, ίνες, σφαιρίδια) από άποψη βιοσυμβατότητας και διάρκειας.

δ) - Ανιχνευσιμότητα

Κατατίθεται αναλυτικό οργανόγραμμα που διασφαλίζει την ανιχνευσιμότητα των προϊόντων από το δότη ως το τελικό φαρμακευτικό προϊόν.

3. ΕΙΔΙΚΕΣ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΓΟΝΙΔΙΑΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΔΙΑ ΣΩΜΑΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ (ΑΝΘΡΩΠΙΝΑ ΚΑΙ ΞΕΝΟΓΕΝΗ) ΟΣΟΝ ΑΦΟΡΑ ΤΙΣ ΕΝΟΤΗΤΕΣ 4 ΚΑΙ 5

3.1. Ενότητα 4

Για τα φαρμακευτικά προϊόντα γονιδιακής και θεραπείας με σωματικά κύτταρα, αναγνωρίζεται ότι οι συμβατικές απαιτήσεις όπως ορίζονται στην Ενότητα 4 για τις μη κλινικές δοκιμές των φαρμακευτικών προϊόντων μπορεί να μην είναι πάντοτε κατάλληλες λόγω των μοναδικών και διαφορετικών δομικών και βιολογικών ιδιοτήτων των εν

λόγω προϊόντων, όπου περιλαμβάνεται ο υψηλός βαθμός εξειδίκευσης ως προς το είδος, η εξειδίκευση ως προς το υποκείμενο, οι ανοσολογικοί φραγμοί και οι διαφορές όσον αφορά τις πλειοτροπικές αποκρίσεις.

Το σκεπτικό στο οποίο βασίζεται η μη κλινική ανάπτυξη και τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται για την επιλογή των σχετικών ειδών και των μοντέλων επεξηγούνται στην Ενότητα 2.

Μπορεί να είναι απαραίτητη η ταυτοποίηση ή η ανάπτυξη νέων ζωικών μοντέλων για να βοηθηθεί η προβολή συγκεκριμένων ευρημάτων σε λειτουργικά τελικά σημεία και η τοξικότητα για τη δράση των προϊόντων in vivo σε ανθρώπους. Παρέχεται επιστημονική αιτιολόγηση για τη χρήση αυτών των ζωικών μοντέλων ασθενείας για την τεκμηρίωση της ασφαλείας και της απόδειξης της έννοιας της αποτελεσματικότητας.

3.2.Ενότητα 5

Η αποτελεσματικότητα των φαρμακευτικών προϊόντων προηγμένης θεραπείας αποδεικνύεται όπως περιγράφεται στην Ενότητα 5. Εντούτοις, για μερικά προϊόντα και για μερικές θεραπευτικές ενδείξεις, μπορεί να μην είναι δυνατή η πραγματοποίηση συμβατικών κλινικών δοκιμών. Κάθε απόκλιση από τις υφιστάμενες κατευθυντήριες γραμμές αιτιολογείται στην Ενότητα 2.

Η κλινική ανάπτυξη φαρμακευτικών προϊόντων προηγμένης θεραπείας έχει κάποια ειδικά χαρακτηριστικά λόγω της πολύπλοκης και ασταθούς φύσης των δραστικών ουσιών. Απαιτείται πρόσθετη προσοχή λόγω θεμάτων σχετικών με τη βιωσιμότητα, τον πολλαπλασιασμό, τη μετανάστευση και τη διαφοροποίηση των κυττάρων (θεραπεία δια σωματικών κυττάρων), λόγω των ειδικών κλινικών περιστάσεων στις οποίες χρησιμοποιούνται τα προϊόντα ή λόγω του ειδικού τρόπου δράσης μέσω της έκφρασης γονιδίου (σωματική γονιδιακή θεραπεία).

Στην αίτηση για άδεια κυκλοφορίας για φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένης θεραπείας καλύπτονται οι ειδικοί κίνδυνοι που συνδέονται με τα προϊόντα αυτά και οι οποίοι οφείλονται στην ενδεχόμενη μόλυνση με λοιμογόνους παράγοντες. Θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη έμφαση τόσο στα πρώιμα στάδια ανάπτυξης αφενός, συμπεριλαμβανομένης της επιλογής των δοτών στην περίπτωση φαρμακευτικών προϊόντων κυτταροθεραπείας, όσο και στη θεραπευτική παρέμβαση συνολικά, όπου συμπεριλαμβάνεται ο ορθός χειρισμός και η χορήγηση του προϊόντος αφετέρου.

Επιπλέον, η Ενότητα 5 της αίτησης περιέχει, κατά περίπτωση, δεδομένα σχετικά με τα μέτρα εποπτείας και ελέγχου των λειτουργιών και ανάπτυξης των ζωντανών κυττάρων στο δέκτη, για να προληφθεί η μετάδοση λοιμογόνων παραγόντων στο δέκτη και να ελαχιστοποιηθούν τυχόν δυνητικοί κίνδυνοι για τη δημόσια υγεία.

3.2.1 Φαρμακολογικές μελέτες στον άνθρωπο και μελέτες αποτελεσματικότητας

Οι φαρμακολογικές μελέτες στον άνθρωπο παρέχουν πληροφορίες σχετικά με τον αναμενόμενο τρόπο δράσης, την αναμενόμενη αποτελεσματικότητα με βάση αιτιολογημένα τελικά σημεία, τη βιοκατανομή, την επαρκή δόση, το σχήμα, και τις μεθόδους χορήγησης ή τον τρόπο χρήσης που είναι επιθυμητός για τις μελέτες αποτελεσματικότητας.

Οι συμβατικές φαρμακοκινητικές μελέτες μπορεί να μην είναι κατάλληλες για μερικά προϊόντα προηγμένης θεραπείας.Μερικές φορές δεν είναι εφικτές οι μελέτες σε υγιείς εθελοντές και ο καθορισμός της δόσης και της κινητικής θα είναι δύσκολο να προσδιορισθούν στις κλινικές δοκιμές. Είναι εν τούτοις απαραίτητο να μελετηθεί η κατανομή και η συμπεριφορά in vivo του προϊόντος περιλαμβανομένου του πολλαπλασιασμού των κυττάρων και της μακροχρόνιας λειτουργίας καθώς και της έκτασης, της κατανομής του γονιδιακού προϊόντος και της διάρκειας της επιθυμητής έκφρασης των γονιδίων. Χρησιμοποιούνται και, αν είναι απαραίτητο, αναπτύσσονται κατάλληλοι έλεγχοι για την παρακολούθηση του κυτταρικού προϊόντος ή του κυττάρου που εκφράζει το επιθυμητό γονίδιο στο ανθρώπινο σώμα και για την παρακολούθηση της λειτουργίας των κυττάρων που χορηγήθηκαν ή επιμολύνθηκαν.

Η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφαλείας ενός φαρμακευτικού προϊόντος προηγμένης θεραπείας περιλαμβάνει τη διεξοδική περιγραφή και εκτίμηση της θεραπευτικής διαδικασίας στο σύνολό της, περιλαμβανομένων των ειδικών τρόπων χορήγησης, (όπως η μετάδοση με βιολογικά μέσα κυττάρων ex vivo, ο χειρισμός in vitro, ή η χρήση επεμβατικών τεχνικών), και του ελέγχου των πιθανών σχετικών αγωγών (συμπεριλαμβανομένης της ανοσοκατασταλτικής, αντιιικής, κυτταροτοξικής θεραπείας).

Η συνολική διαδικασία ελέγχεται με κλινικές δοκιμές και περιγράφεται στις πληροφορίες για το προϊόν.

3.2.2.Ασφάλεια

Εξετάζονται τα θέματα ασφαλείας που προκύπτουν από την ανοσολογική απόκριση στα φαρμακευτικά προϊόντα ή στις εκφρασμένες πρωτεΐνες, την ανοσολογική απόρριψη, την ανοσοκαταστολή, και την ανάλυση των μέσων ανοσολογικής απομόνωσης.

Ορισμένα φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένης γονιδιακής θεραπείας και θεραπείας με σωματικά κύτταρα (π.χ. ξενογονιδιακή κυτταροθεραπεία και ορισμένα προϊόντα μεταφοράς γονιδίου) μπορεί να περιέχουν σωματίδια ικανά για αντιγραφή και/ή λοιμογόνους παράγοντες. Θα πρέπει ίσως να παρακολουθείται ο ασθενής για την ανάπτυξη πιθανών λοιμώξεων και/ή των παθολογικών τους συνεπειών κατά τις φάσεις πριν και/ή μετά την έγκριση· αυτή η παρακολούθηση θα πρέπει ενδεχομένως να επεκταθεί για να καλύπτει επίσης αυτούς που έρχονται σε στενή επαφή με τον ασθενή, συμπεριλαμβανομένου του υγειονομικού προσωπικού.

Ο κίνδυνος μόλυνσης με δυνητικά μεταδόσιμους παράγοντες δεν μπορεί να αποκλειστεί πλήρως κατά τη χρήση ορισμένων φαρμακευτικών προϊόντων θεραπείας δια σωματικών κυττάρων και ορισμένων φαρμακευτικών προϊόντων μεταφοράς γονιδίου. Ο κίνδυνος μπορεί εν τούτοις να ελαχιστοποιηθεί με τα κατάλληλα μέτρα όπως περιγράφεται στην Ενότητα 3.

Τα μέτρα που περιλαμβάνονται στην παραγωγική διαδικασία συμπληρώνονται με συνοδευτικές μεθόδους ελέγχου, διαδικασίες ποιοτικού ελέγχου και κατάλληλες μεθόδους παρακολούθησης που περιγράφονται στην Ενότητα 5.

Η χρήση ορισμένων φαρμακευτικών προϊόντων προηγμένης θεραπείας με σωματικά κύτταρα περιορίζεται, προσωρινά ή μόνιμα, σε ιδρύματα που έχουν αποδεδειγμένη εμπειρία και εγκαταστάσεις για τη διασφάλιση ειδικής παρακολούθησης της ασφαλείας των ασθενών. Μια παρόμοια προσέγγιση μπορεί να ενδείκνυται για ορισμένα φαρμακευτικά προϊόντα γονιδιακής θεραπείας που

συνδέονται με δυνητικό κίνδυνο λοιμογόνων παραγόντων ικανών για αντιγραφή.

Τα ζητήματα μακροπρόθεσμης παρακολούθησης της ανάπτυξης μεταγενέστερων επιπλοκών πρέπει επίσης να εξετάζονται και να καλύπτονται στα υποβληθέντα στοιχεία όπου ισχύει αυτό.

Όπου χρειάζεται, ο αιτών υποβάλλει λεπτομερές σχέδιο διαχείρισης κινδύνων που καλύπτει κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα του ασθενούς, εμφανιζόμενα επιδημιολογικά δεδομένα και, αν χρειάζεται, δεδομένα από αρχεία δειγμάτων ιστών από το δότη και το δέκτη. Το σύστημα αυτό χρειάζεται για να διασφαλιστεί η ανιχνευσιμότητα του φαρμακευτικού προϊόντος και η γρήγορη απόκριση σε ύποπτες εμφανίσεις ανεπιθύμητων συμβαμάτων.

4. ΕΙΔΙΚΗ ΔΗΛΩΣΗ ΓΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΞΕΝΟΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗΣ

Για τους σκοπούς του παρόντος Παραρτήματος, ως ξενομεταμόσχευση νοείται οποιαδήποτε διαδικασία που αφορά τη μεταμόσχευση, εμφύτευση ή έγχυση σε άνθρωπο-δέκτη είτε ζωντανών ιστών είτε οργάνων που έχουν ληφθεί από ζώα, είτε, ανθρώπινων σωματικών υγρών, κυττάρων, ιστών ή οργάνων που έχουν έλθει σε επαφή ex vivo με ζωντανά μη ανθρώπινα ζωικά κύτταρα, ιστούς ή όργανα.

Πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη έμφαση στα αρχικά υλικά.

Από την άποψη αυτή, παρέχονται λεπτομερείς πληροφορίες, σύμφωνα με συγκεκριμένες κατευθυντήριες γραμμές, σχετικά με τα ακόλουθα:

- Πηγές των ζώων
- Κτηνοτροφία και φροντίδα των ζώων
- Γενετικά τροποποιημένα ζώα (μέθοδος δημιουργίας, χαρακτηρισμός διαγονιδιακών κυττάρων, φύση του εισαχθέντος ή αφαιρεθέντος γονιδίου)
- Μέτρα για την πρόληψη και την παρακολούθηση λοιμώξεων στα ζώα πηγές/δότες
- Έλεγχος για λοιμογόνους παράγοντες
- Εγκαταστάσεις
- Έλεγχος αρχικών υλικών και πρώτων υλών
- Ανιχνευσιμότητα..

Άρθρο 4

Τα Παραρτήματα VII και VIII του άρθρου 18 της κοινής υπουργικής απόφασης υπ' αριθμ. Α6α/ 9392/91/1992 διατηρούνται σε ισχύ και λαμβάνουν εφεξής την αρίθμηση II και III, αντίστοιχα.

Άρθρο 5

Έναρξη ισχύος και τελικές διατάξεις

Η παρούσα απόφαση ισχύει από τη δημοσίευσή της στην Εφημερίδα της Κυβερνήσεως. Από την έναρξη ισχύος της απόφασης αυτής καταργείται κάθε αντίθετη διάταξη.

Η απόφαση αυτή να δημοσιευθεί στην Εφημερίδα της Κυβερνήσεως.

Αθήνα, 21 Ιουνίου 2004

ΟΙ ΥΠΟΥΡΓΟΙ

ΟΙΚΟΝΟΜΙΑΣ ΚΑΙ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΩΝ	ΥΦΥΠΟΥΡΓΟΣ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΑΛΛΗΛΕΓΓΥΗΣ
Γ. ΑΛΟΓΟΣΚΟΥΦΗΣ	**ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΓΙΑΝΝΟΠΟΥΛΟΣ**

ΕΘΝΙΚΟ ΤΥΠΟΓΡΑΦΕΙΟ

ΕΦΗΜΕΡΙΔΑ ΤΗΣ ΚΥΒΕΡΝΗΣΕΩΣ

ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΟΥ 34 * ΑΘΗΝΑ 104 32 * FAX 210 52 21 004
ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΗ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ: http: www.et.gr – e-mail: webmaster @ et.gr

Πληροφορίες Α.Ε. - Ε.Π.Ε. και λοιπών Φ.Ε.Κ.: 210 527 9000-4
Φωτοαντίγραφα παλαιών ΦΕΚ - ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ - ΜΑΡΝΗ 8 - Τηλ. (210)8220885 - 8222924
Δωρεάν διάθεση τεύχους Προκηρύξεων ΑΣΕΠ αποκλειστικά από Μάρνη 8

ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑΚΑ ΓΡΑΦΕΙΑ ΠΩΛΗΣΗΣ Φ.Ε.Κ.

ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ - Βασ. Όλγας 227	**(2310) 423 956**	**ΛΑΡΙΣΑ** - Διοικητήριο	**(2410) 597449**
ΠΕΙΡΑΙΑΣ - Ευριπίδου 63	**(210) 413 5228**	**ΚΕΡΚΥΡΑ** - Σαμαρά 13	**(26610) 89 127**
ΠΑΤΡΑ - Κορίνθου 327	**(2610) 638 109**		**(26610) 89 105**
	(2610) 638 110	**ΗΡΑΚΛΕΙΟ** - Πλ. Ελευθερίας 1	**(2810) 396 409**
ΙΩΑΝΝΙΝΑ - Διοικητήριο	**(26510) 87215**	**ΛΕΣΒΟΣ** - Πλ.Κωνσταντινουπόλεως	**(22510) 46 888**
ΚΟΜΟΤΗΝΗ - Δημοκρατίας 1	**(25310) 22 858**		**(22510) 47 533**

ΤΙΜΗ ΠΩΛΗΣΗΣ ΦΥΛΛΩΝ ΕΦΗΜΕΡΙΔΟΣ ΤΗΣ ΚΥΒΕΡΝΗΣΕΩΣ

Σε έντυπη μορφή:
- Για τα ΦΕΚ από 1 μέχρι 16 σελίδες σε 1 euro, προσαυξανόμενη κατά 0,20 euro για κάθε επιπλέον οκτασέλιδο ή μέρος αυτού.
- Για τα φωτοαντίγραφα ΦΕΚ σε 0,15 euro ανά σελίδα.

Σε μορφή CD:

Τεύχος	Περίοδος	EURO	Τεύχος	Περίοδος	EURO
Α΄	Ετήσιο	150	Αναπτυξιακών Πράξεων	Ετήσιο	50
Α	3μηνιαίο	40	Ν.Π.Δ.Δ.	Ετήσιο	50
Α΄	Μηνιαίο	15	Παράρτημα	Ετήσιο	50
Β'	Ετήσιο	300	Εμπορικής και Βιομηχανικής Ιδιοκτησίας	Ετήσιο	100
Β΄	3μηνιαίο	80	Ανωτάτου Ειδικού Δικαστηρίου	Ετήσιο	5
Β΄	Μηνιαίο	30	Διακηρύξεων Δημοσίων Συμβάσεων	Ετήσιο	200
Γ	Ετήσιο	50	Διακηρύξεων Δημοσίων Συμβάσεων	Εβδομαδιαίο	5
Δ΄	Ετήσιο	220	Α.Ε. & Ε.Π.Ε	Μηνιαίο	100
Δ΄	3μηνιαίο	60			

- Η τιμή πώλησης μεμονωμένων Φ.Ε.Κ. ειδικού ενδιαφέροντος σε μορφή cd-rom και μέχρι 100 σελίδες σε 5 euro προσαυξανόμενη κατά 1 euro ανά 50 σελίδες.
- Η τιμή πώλησης σε μορφή cd- rom δημοσιευμάτων μιας εταιρείας στο τεύχος Α.Ε. και Ε.Π.Ε. σε 5 euro ανά έτος.

Τα παραπάνω cd-rom διατίθονται ύστερα από σχετική παραγγελία και αφορούν Φ.Ε.Κ. που έχουν δημοσιευτεί μετά από το έτος1994.

ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΑ ΚΑΙ ΑΠΟΣΤΟΛΗ Φ.Ε.Κ. : τηλεφωνικά : 210- 9472555 , fax :210- 9472556 internet : http://www.et.gr .

ΕΤΗΣΙΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ Φ.Ε.Κ.

	Σε έντυπη μορφή	Από το Internet
Α΄ (Νόμοι, Π.Δ., Συμβάσεις κτλ.)	225 €	190 €
Β΄ (Υπουργικές αποφάσεις κτλ.)	320 €	225 €
Γ΄ (Διορισμοί, απολύσεις κτλ. Δημ. Υπαλλήλων)	65 €	ΔΩΡΕΑΝ
Δ΄ (Απαλλοτριώσεις, πολεοδομία κτλ.)	320 €	160 €
Αναπτυξιακών Πράξεων και Συμβάσεων (Τ.Α.Π.Σ.)	160 €	95 €
Ν.Π.Δ.Δ. (Διορισμοί κτλ. προσωπικού Ν.Π.Δ.Δ.)	65 €	ΔΩΡΕΑΝ
Παράρτημα (Προκηρύξεις θέσεων ΔΕΠ κτλ.)	33 €	ΔΩΡΕΑΝ
Δελτίο Εμπορικής και Βιομ/κής Ιδιοκτησίας (Δ.Ε.Β.Ι.)	65 €	33 €
Ανωτάτου Ειδικού Δικαστηρίου (Α.Ε.Δ.)	10 €	ΔΩΡΕΑΝ
Ανωνύμων Εταιρειών & Ε.Π.Ε.	2.250 €	645 €
Διακηρύξεων Δημοσίων Συμβάσεων (Δ.Δ.Σ.)	225 €	95 €
Πρώτο (Α΄), Δεύτερο (Β΄) και Τέταρτο (Δ΄)	–	450 €

Για την παροχή δικαιώματος ηλεκτρονικής πρόσβασης σε Φ.Ε.Κ. προηγούμενων ετών, η τιμή προσαυξάνεται πέραν του ποσού της ετήσιας συνδρομής έτους 2004, κατά 25 euro ανά έτος παλαιότητας και ανά τεύχος.

* Οι συνδρομές του εσωτερικού προπληρώνονται στις ΔΟΥ (το ποσό συνδρομής καταβάλλεται στον κωδικό αριθμό εσόδων ΚΑΕ 2531 και το ποσό υπέρ ΤΑΠΕΤ (5% του ποσού της συνδρομής) στον κωδικό αριθμό εσόδων ΚΑΕ 3512).Το πρωτότυπο αποδεικτικό είσπραξης (διπλότυπο) θα πρέπει να αποστέλλεται ή να κατατίθεται στην αρμόδια Υπηρεσία του Εθνικού Τυπογραφείου.
* Η πληρωμή του υπέρ ΤΑΠΕΤ ποσοστού που αντιστοιχεί σε συνδρομές, εισπράττεται και από τις ΔΟΥ.
* Οι συνδρομητές του εξωτερικού έχουν τη δυνατότητα λήψης των δημοσιευμάτων μέσω internet, με την καταβολή των αντίστοιχων ποσών συνδρομής και ΤΑΠΕΤ .
* Οι Νομαρχιακές Αυτοδιοικήσεις, οι Δήμοι, οι Κοινότητες ως και οι επιχειρήσεις αυτών πληρώνουν το μισό χρηματικό ποσό της συνδρομής και ολόκληρο το ποσό υπέρ του ΤΑΠΕΤ.
* Η συνδρομή ισχύει για ένα ημερολογιακό έτος. Δεν εγγράφονται συνδρομητές για μικρότερο χρονικό διάστημα.
* Η εγγραφή ή ανανέωση της συνδρομής πραγματοποιείται το αργότερο μέχρι την 31ην Δεκεμβρίου κάθε έτους.
* Αντίγραφα διπλοτύπων, ταχυδρομικές επιταγές και χρηματικά γράμματια δεν γίνονται δεκτά.

Οι υπηρεσίες εξυπηρέτησης των πολιτών λειτουργούν καθημερινά από 08.00΄ έως 13.00΄

ΑΠΟ ΤΟ ΕΘΝΙΚΟ ΤΥΠΟΓΡΑΦΕΙΟ